



東京女子医科大学学術リポジトリ
<https://twinkle.repo.nii.ac.jp>



未承認医薬品及び医療機器の臨床使用に関する研究

著者名	露木 健一郎
発行年	2016-02
URL	http://hdl.handle.net/10470/31611

未承認医薬品及び医療機器の
臨床使用に関する研究

Study on Clinical Use of
Unapproved Drugs and Medical Devices

2016 年 2 月

露木 健一郎

Kenichiro TSUYUKI

未承認医薬品及び医療機器の
臨床使用に関する研究

Study on Clinical Use of
Unapproved Drugs and Medical Devices

2016 年 2 月

東京女子医科大学大学院医学研究科
および
早稲田大学大学院先進理工学研究科
共同先端生命医科学専攻
組織再生医療研究

露木 健一郎

Kenichiro TSUYUKI

目次

目次	i
表題目次	iv
図題目次	v
記号・略語の説明	vi
第1章 序論	1
1.1 本研究の背景	1
1.2 本研究の目的	2
1.3 本研究の意義	2
1.4 本博士論文の構成	3
第2章 未承認品使用に関する制度について	4
2.1 目的	4
2.2 背景	4
2.2.1 米国拡大アクセスプログラムの歴史	4
2.2.2 欧州コンパッショネート・ユースの歴史	5
2.3 方法	6
2.4 結果	7
2.4.1 医薬品の未承認品使用制度	7
2.4.2 医療機器の未承認品使用制度	18
2.4.3 生物製剤の未承認品使用制度	23
2.5 その他関連制度	26
2.5.1 米国 Right-to-Try 法	26
2.5.2 米国 Custom Device Exemption 制度	30
2.5.3 米国コンペンディア制度	30
2.5.4 パンデミック（世界流行）時における未承認品使用	31
2.6 考察	32
2.6.1 米国と欧州の未承認品使用制度	32

2.6.2	未承認品使用データの活用	32
2.6.3	未承認品使用時の懸念に対する各制度の対応	33
2.7	小括	34
第3章	未承認品使用の事例について	36
3.1	目的	36
3.2	方法	36
3.3	結果	37
3.3.1	FDA 拡大アクセスプログラム承認件数（医薬品）	37
3.3.2	FDA 拡大アクセスプログラム承認件数（生物製剤）	40
3.3.3	ClinicalTrials.gov 内の未承認品に関する臨床試験実績	42
3.3.4	未承認品使用データに言及している FDA 承認関連報告書件数 ...	50
3.3.5	CHMP コンパッションエート・ユース オピニオンリスト	52
3.4	考察	53
3.4.1	FDA 拡大アクセスプログラムの申請数・承認数	53
3.4.2	FDA expanded access report と ClinicalTrials.gov データとの比較 ..	53
3.4.3	登録されているデータの質について（医療機器の事例）	54
3.4.4	未承認品使用データに言及している FDA 承認関連報告書件数 ...	54
3.5	小括	55
第4章	結論（日本にあるべき未承認品使用制度の提言）	56
4.1	本研究の成果	56
4.2	日本の未承認品使用関連制度	56
4.2.1	先進医療 B	57
4.2.2	患者申出療養制度	63
4.2.3	人道的見地からの治験	65
4.2.4	日本の未承認品個人輸入制度	70
4.3	考察	71
4.3.1	各利害関係者のリスク・ベネフィットについて	72

4.4 提言	74
4.5 本研究の今後の展開	75
参考文献.....	76
謝辞.....	82
研究業績.....	83

表題目次

Table 1 The number of patients for HIV/AIDS expanded access	5
Table 2 The FDA's expanded access mechanism for drugs	9
Table 3 The EU's compassionate use mechanism for drugs	14
Table 4 The FDA's expanded access mechanism for devices	20
Table 5 Mechanisms for unapproved biologics in the US and the EU	24
Table 6 Comparison between Expanded Access Program and "Right-to-Try" law	27
Table 7 List of the US states "Right-To-Try" related regulations	29
Table 8 Overview of the US and the EU compassionate use mechanisms	35
Table 9 The number of approved Expanded Access applications for drug	37
Table 10 The number of approved Expanded Access applications for biologics	40
Table 11 Device:keyword search – "Compassionate Use" (13 cases)	45
Table 12 Device:keyword search "Treatment Use" (3 cases)	46
Table 13 Device:keyword search "Continued Access" (23 cases)	46
Table 14 Comparison between the number of approved cases by FDA and the number of cases registered in ClinicalTrials.gov (Drug)	49
Table 15 The number of Expanded Access cases which completed	49
Table 16 Products in which compassionate use data are employed in their evaluation reports	50
Table 17 CHMP compassionate use opinion list (as of Aug 8, 2014)	52
Table 18 Overview of mechanism for use of Japan unapproved product	57
Table 19 List of the Japan advanced medical care B program	59

図題目次

Figure 1 Schema of doctoral thesis “Study on Clinical Use of Unapproved Drugs and Medical Devices”	3
Figure 2 Compassionate use by phase and application size for drugs	17
Figure 3 Compassionate use by phase and application size for devices	22
Figure 4 The number of FDA expanded access cases for drugs	38
Figure 5 The total number of FDA Expanded access cases for drugs	39
Figure 6 The number of FDA Expanded access cases for biologics	41
Figure 7 The total number of FDA Expanded access cases for biologics	42
Figure 8 The number of Expanded Access cases in ClinicalTrials.gov for drug and biologics	43
Figure 9 The number of Expanded Access cases in ClinicalTrials.gov for device	44
Figure 10 Overview of the patient-requested cure system (kanja moushide ryouyou)	64
Figure 11 Kanja moushide ryouyou from patients perspective.....	64
Figure 12 Japan compassionate use program – how to disclose information.....	68
Figure 13 Overview of Japan compassionate use program.....	69

記号・略語の説明

略号	説明
AHFS-DI	American Hospital Formulary Service-Drug Information (米国病院処方指針サービス医薬品情報)
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome (後天性免疫不全症候群)
ANSM	The French National Agency for Medicines and Health Products Safety (フランス医薬品・保健製品安全庁)
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products (先進治療医薬品)
ATU	Temporary Authorisations for Use (一時使用)
AZT	Azidothymidine (アジドチミジン-抗レトロウイルス薬)
BfArM	The Federal Institute for Drug and Medical Devices (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte ドイツ医薬品ならびに医療機器に関する連邦研究所)
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research (生物製品評価研究センター)
CFR	Code of Federal Regulation (米国連邦規制)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (ヒト用医薬品委員会)
CMS	Centers for Medicare & Medicaid Services(メディケア・メディケイド サービスセンター)
EMA	European Medicines Agency (欧州医薬品庁)
EU	European Union (欧州連合)
FDA	The Food and Drug Administration (米国医薬食品局)
FDC	Food, Drug, and Cosmetic Act (連邦食品・医薬品・化粧品法)
HIV	Human Immunodeficiency Virus (ヒト免疫不全ウイルス)
IDE	Investigational Device Exemption (臨床試験機器に関する適用免除またはその申請資料)
IND	Investigational New Drug (臨床試験用の新医薬品またはその申請資料)
IRB	Institutional Review Board (臨床試験審査委員会)
MHRA	The Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (英国医薬品医療製品規制庁)
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network (全米総合がん情報ネットワーク)
NIH	National Institutes of Health (米国国立衛生研究所)
QOL	Quality of Life (クオリティ・オブ・ライフ)
UK	United Kingdom(英国、イギリス)

第1章 序論

1.1 本研究の背景

2015 年 12 月現在、日本では国内で承認されていない医薬品及び医療機器（未承認品）の人道的臨床使用に関する規制が明確に定められておらず、医師の裁量権のもと個人輸入等により未承認品が取得され、自由診療として未承認品が使用されている。[1]このような状況下では、A: 規制当局が未承認品使用を監視することが難しい、B: 患者を守るための安全性に関する情報が集められない、C: 未承認品の品質確保が難しい、D: 患者が未承認品の使用可能状況に関する詳細な情報を得ることが難しい、E: 誰が未承認品使用に関するコストを負担すべきか明確ではない、という問題が生じうる。

一方、欧米においては、未承認品の人道的臨床使用について、米国では拡大アクセスプログラム（Expanded Access Program）、欧州ではコンパッションエート・ユース（Compassionate Use）、という名称で制度化され、重篤な又は生命を脅かす疾患を有する患者の救済を目的として、代替療法がない限定的状況において未承認品の臨床使用が認められている。[2][3][4] 日本でも現在同様の制度創設の検討が行われている。[5][6] 未承認品の臨床使用により、代替療法のない患者の生命の救済やクオリティ・オブ・ライフ（Quality of Life: QOL）の向上が可能となる。他方、未承認品の臨床使用による安全性に関するリスクや、製造販売承認取得を目指さず未承認品のままで利益を上げ続けようとする製造者のモラル・ハザードに関する問題も起こりうる。また、安全性に関するリスクを理由に、患者の拡大アクセスプログラム参加の要請を企業が拒否するケースもある。[7]

日本にもレギュラトリーサイエンスの観点からリスク・ベネフィットを考慮した未承認品の臨床使用に関する制度を設けることにより、患者が未承認品にアクセスできる制度が望まれる。またそのプロセスの中で蓄積された安全性や有効性に関する情報は、未承認品がその後薬事審査を受け製造販売承認を取得する上で有効なデータとなりうる副次的なベネフィットもある。[8]

1.2 本研究の目的

本研究の目的は、未承認品使用制度を新たに設計する際、考慮すべき項目を把握し、日本にあるべき未承認品の臨床使用制度について提言することである。未承認品は3つのカテゴリーに分かれる。本研究では主に1と2を取り扱う。

1. 国内、海外ともに未承認
2. 海外では承認されているが、国内では未承認
3. 国内、海外ともに承認されているが新たな適応に対して未承認(適応外)

本研究では、海外で承認されているが国内で承認されていない未承認品だけでなく、今までどの国でも承認されていないような未承認品も取り扱う。重篤な又は生命を脅かす疾患を持つ患者に対し、代替療法のない限定的な状況で使用する人道的臨床使用制度を主な研究対象とする。

1.3 本研究の意義

本研究は、米国、欧州、日本の医薬品、医療機器、生物製剤に関する未承認品使用制度を研究対象としている。今まで、米国、欧州、日本の医薬品、医療機器、生物製剤に関する未承認品使用制度全体を網羅している研究はない。また本研究では、今後施行される日本の未承認品使用制度である患者申出療養や人道的見地からの治験(日本版コンパッショネート・ユース制度)に関する最新の制度設計骨子についても調査している。また米国の新しい未承認品使用制度である Right-to-Try 法やパンデミック発生時の未承認品使用制度、米国 Custom Device Exemption 制度、適応外使用時の公的保険償還に関連するコンペンディア制度も調査しており制度調査に関する範囲が広い。また本研究では制度の調査に加え、実際の未承認品使用の事例についても調査している。また未承認品使用制度の研究では、患者の視点のみではなく、企業の視点での制度考察もしている。

本研究により日本の未承認品の臨床使用に関する新しい制度の構築、および既存政策、制度の整理が促進されることが想定され研究の意義が大きい。

1.4 本博士論文の構成

本論文は以下に示す4章から構成されている。

第1章 序論

背景

2015年12月現在、日本では国内で承認されていない医薬品及び医療機器（未承認品）の人的臨床使用に関する規制が明確に定められておらず、医師の裁量権のもと個人輸入等により未承認品が取得され、自由診療として未承認品が使用されている。

問題点： 規制当局が監視できない、安全性に関する情報が集められない、製品の品質確保が難しい等
関連する欧米の制度を調査し、日本にあるべき未承認医薬品および医療機器の使用に関する規制を提言



第2章 未承認品に関する制度について

- 医薬品の未承認使用制度（米国、欧州）
 - 医療機器の未承認品使用制度（米国、欧州）
 - 生物製剤の未承認品使用制度（米国、欧州）
- その他の制度について（保険償還に関するものも含む）
米国Right-to-Try法
米国Custom Device Exemption etc.



第3章 未承認品使用の事例

- FDA Expanded Access Reports
- ClinicalTrials.gov
- CHMP Compassionate Use Opinion List



第4章 結論 日本にあるべき未承認品使用制度の提言

未承認品の使用状況監視等の必要性から、日本においても未承認品使用に関する規制が必要と考える

Figure 1 Schema of doctoral thesis “Study on Clinical Use of Unapproved Drugs and Medical Devices”

第2章 未承認品使用に関する制度について

2.1 目的

本章の目的は、日本に必要な未承認品使用制度を提言するために、制度設計に関する5つの懸念点(A: 規制当局が未承認品使用を監視することが難しい、B: 患者を守るための安全性に関する情報が集められない。C: 未承認品の品質確保が難しい、D: 患者が未承認品の使用可能状況に関する詳細な情報を得ることが難しい、E: 誰が未承認品使用に関するコストを負担すべきか明確ではない)への対応方法について情報を収集することである。そのために、先行している米国及び欧州の未承認品使用に関する制度について調査した。

2.2 背景

2.2.1 米国拡大アクセスプログラムの歴史

医薬品の拡大アクセスプログラムに関しては、米国では Acquired Immunodeficiency Syndrome(AIDS)の流行をきっかけに、1987年に最初に IND 規制が改訂され、重篤かつ生命を脅かす疾患をもち、十分な代替療法がない患者に対し、販売承認されていない新しい治療薬、つまり未承認品を利用可能にする治療 IND (Treatment IND) が制定された。[9][10]連邦規則 21 CFR 312.305(a)によると、未承認の臨床試験用医薬品は以下の条件を満たしたとき使用できる。[11]

- 1) 治療を受ける患者が重篤または直ちに生命の危険がある疾患や状態であり、かつ疾患や状態を診断、監視、あるいは治療する同等あるいは満足できる代替療法がない
- 2) 潜在的な患者のベネフィットが未承認品による治療の潜在的なリスクを正当化し、それらの潜在的なリスクが、疾患や状態を治療する状況の中で、不合理でない
- 3) 要求された未承認品としての治療薬の提供が、販売承認を得るための臨床試験の開始、実施、完了を妨げない

その後 2009 年大幅に改正され、緊急使用 (Emergency Use)、個々の患者 (Individual Patient)、中間規模患者集団 (Intermediate-Size Patient Populations)

そして大規模患者集団に適用される治療使用（Treatment Use）または治療 IND（Treatment IND）の 4 つのカテゴリーとなった。[12]また、以下に HIV/AIDS に関連した拡大アクセスプログラムの使用実績について Table 1 に示す。[10] Table 1 によると 1987 年に治療 IND が制定される前から HIV の治療薬である AZT が使用されていた。治療 IND が制定されてから、全部で 11 種類の未承認品が患者に使用された。そのうち、9 種類は 1000 人を超す人数の患者に使用し、またそのうち 3 種類はそれぞれ 1 万人以上の患者に使用されている。このことにより、当時多くの HIV 患者に対して、未承認品使用の大きなニーズがあったといえる。

Table 1 The number of patients for HIV/AIDS expanded access

医薬品名	使用された年	適用された患者人数
AZT	1986-87	4,804
Trimetrexate	1988-94	753
Pentamidine	1989	728
ddI	1989-91	>21,000
ddC	1990-92	6,705
Atovaquone	1991-93	1,054
Rifabutin	1992-93	2,506
d4T	1992-94	12,551
3TC	1993-95	29,430
saquinavir	1995	2,200
indinavir	1995	1,500

Source: <http://www.fda.gov/ForPatients/Illness/HIVAIDS/Treatment/ucm134331.htm>

医療機器に関しては、緊急使用、個々の患者使用のコンパッショネート・ユース(21 CFR 812.35, 50 FR 25909, June 24, 1985; 50 FR 28932, July 17, 1985, as amended at 61 FR 51531, Oct. 2, 1996; 63 FR 64625, Nov. 23, 1998) 、1998 年に治療 IDE(21 CFR 812.36, 62 FR 48940) 、1995 年に継続 IDE が発効された。[13]

2.2.2 欧州コンパッショネート・ユースの歴史

欧州のコンパッショネート・ユースは以下の 2 つの規制から成り立っている。

1) Article 83 of Regulation (EC) No 726/2004

本 Article に関して以下の要件が記載されている。[14][15]

- コンパッショネート・ユースは、慢性または重篤な衰弱される疾患、または生命を脅かす疾患をもつ患者に未承認品を利用可能する
- 患者は EU 内で承認された治療法では満足な治療ができない
- コンパッショネート・ユースはグループの患者を意図している
- これらの未承認品は、EU あるいは他のどこかで Article 6 of Regulation (EC) No 726/2004 の下、EMA の販売承認を得ようとしているか、もしくは現在臨床試験中である

2) Article 5 of Directive 2001/83/EC

EU 加盟国は個々の患者の特別な要求を満たすために、実際の実験と純粋な治療に基づき、認定された医療従事者の指示に従って処方され、個人の患者が自己の責任において使用する場合、本指令の規定（未承認の医薬品を販売してはならない）から除外することができる。（未承認品を使用できる）。[16]

2.3 方法

本項の内容は、著者らの原著論文 Compassionate Use for Drug and Medical Device in the United States, the European Union and Japan, Regenerative Therapy (in press)

Kenichiro Tsuyuki, Kazuo Yano, Natsumi Watanabe, Atsushi Aruga and Masayuki Yamato) に記載されている。[8]

米国拡大アクセスプログラムに関する情報は、米国 FDA の関連ホームページより入手した。[17] EU コンパッショネート・ユースに関する情報は、EMA の関連ホームページより入手した。[18] フランスのコンパッショネート・ユースに関する情報は、The French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM) の関連ホームページから入手した。[19] ドイツのコンパッショネート・ユースに関する情報は、The Federal Institute for Drug and Medical Devices (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) の関連ホームページから入手した。[20][21] 英国のコンパッショネート・ユースに関する情報は、the Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) の関連ホ

ームページから入手した。[22]その他の情報は文献から入手した。[9][23]

2.4 結果

2.4.1 医薬品の未承認品使用制度

1) 米国拡大アクセスプログラム（医薬品）

米国の医薬品に関連する未承認品使用制度を Table 2 にまとめた。米国では、拡大アクセスプログラムという名のもと、複数の未承認品使用に関するメカニズム（制度）が存在した。現在の拡大アクセスプログラム下では、緊急使用（Emergency Use）、個々の患者（Individual Patient）、中間規模患者集団（Intermediate-Size Patient Population）そして大規模患者集団に適用される治療使用（Treatment Use）の 4 つのカテゴリーが存在し、全てのカテゴリーに共通する要件に関しては、米国連邦規制（Code of Federal Regulation: CFR）のタイトル 21 パート 312 セクション 300（21 CFR 312.300）で規定されている。それに加え、それぞれのカテゴリーに関しては個別の規制が存在した。

安全報告に関する規制：安全報告に関する規制としては、21 CFR 312.31 で規定されていた。[8]

共通の制度使用要件：共通の使用要件とし、1)重篤、またはすぐに生命の危険がある疾患や状態であり、代替療法がない場合、 2) 患者に対するベネフィットが、未承認品を使用するリスクを正当化できる場合、 3) 未承認品の提供が、当該未承認品の臨床試験実施や販売承認の妨げにならないこと、が要件となっている。(21 CFR 312.305) また制度ごとに追加の要件も存在する。例えば、緊急使用では電話等による FDA への事前承認で未承認品の使用が許可されている。また、中間規模患者集団と大規模患者集団に適用される治療使用は、緊急使用や個々の患者への使用と比較してより多くの患者への適用が想定されるため、より確実な安全性や有効性に関するデータが必要である。

適用できる人数：緊急使用、個々の患者に関しては、1 人もしくは数人を想定している。中間規模患者集団と大規模患者集団に適用される治療使用はグループを想定している。

制度使用のタイミング：緊急使用、個々の患者に関しては、基本的に臨床試験の前後いつでも使用が可能である。一方、中間規模患者集団と大規模患者集団

に適用される治療使用はより安全性及び有効性に関するエビデンス（証拠）を必要とするため、臨床試験実施中または完了後の使用を前提としている。

FDA の事前承認：緊急使用（Emergency Use）に関しては、緊急時、書面ではなく電話等のコミュニケーションツールによって FDA から事前承認を得ることで可能であるが、その他の制度に関しては書面による FDA の事前承認が必要である。

コストの負担について：企業が患者に請求する、または無償で提供する。

拡大アクセスプログラムを使用した製品の例：米国国立衛生研究所（U.S. National Institutes of Health: NIH）の臨床試験登録データベース ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) を使用し、各制度の名前をキーワードとして使って、製品を検索した。[24]

Table 2 The FDA's expanded access mechanism for drugs

Category	Emergency Use (IND/protocol)	Individual Patients (IND/protocol)	Intermediate-Size Patient Populations (IND/protocol)	Treatment (IND/protocol)
Regulation	21 CFR 312.305 21 CFR 312.310	21 CFR 312.305 21 CFR 312.310	21 CFR 312.305 21 CFR 312.315	21 CFR 312.305 21 CFR 312.320
Safety reporting regulation	21 CFR 312.32 21 CFR 312.310(c)(2)	21 CFR 312.32 21 CFR 312.310(c)(2)	21 CFR 312.32	21 CFR 312.32
Common criteria	<ol style="list-style-type: none"> 1) The patient or patients to be treated have a serious or immediately life-threatening disease or condition, and there is no comparable or satisfactory alternative therapy to diagnose, monitor, or treat the disease or condition 2) The potential patient benefit justifies the potential risks of the treatment use and those potential risks are not unreasonable in the context of the disease or condition to be treated; 3) Providing the investigational drug for the requested use will not interfere with the initiation, conduct, or completion of clinical investigations that could support marketing approval of the expanded access use or otherwise compromise the potential development of the expanded access use 			

(Continued on next page)

Table 2 The FDA's expanded access mechanism for drugs

(Continued from previous page)

Category	Emergency Use (IND/protocol)	Individual Patients (IND/protocol)	Intermediate-Size Patient Populations (IND/protocol)	Treatment (IND/protocol)
Additional criteria	<ol style="list-style-type: none"> 1) No time to obtain the FDA approval 2) The physician must determine that the probable risk to the person from the investigational drug is not greater than the probable risk from the disease or condition 3) FDA must determine that the patient cannot obtain the drug under another IND or protocol. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) The physician must determine that the probable risk to the person from the investigational drug is not greater than the probable risk from the disease or condition 2) FDA must determine that the patient cannot obtain the drug under another IND or protocol 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Enough evidence that the drug is safe at the dose and duration proposed to justify a clinical trial of the drug in the approximate number of patients expected to receive the drug 2) At least preliminary clinical evidence of effectiveness of the drug, or of a plausible pharmacologic effect of the drug to make expanded access use a reasonable therapeutic option in the anticipated patient population. 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Trial status. (i) The drug is being investigated in a controlled clinical trial under an IND or (ii) All clinical trials of the drug have been completed 2) Marketing status. The sponsor is actively pursuing marketing approval of the drug 3) Evidence. (i) Sufficient clinical evidence of safety and effectiveness or (ii) The available scientific evidence, taken as a whole, provides a reasonable basis to conclude that the investigational drug may be effective and would not expose patients to an unreasonable and significant risk of illness or injury.
Population	Individual patient	Individual patient	Group	Group

(Continued on next page)

Table 2 The FDA's expanded access mechanism for drugs

(Continued from a previous page)

Category	Emergency Use (IND/protocol)	Individual Patients (IND/protocol)	Intermediate-Size Patient Populations (IND/protocol)	Treatment (IND/protocol)
When can it be used	Before or after clinical trial	Before or after clinical trial	The drug not being developed, the drug being studied in a clinical trial or approved.	After Ordinarily phase 3 trials or compelling data from completed phase 2 trials
Prior the FDA approval	Required (In case of an emergency before a written submission, the FDA may authorize the emergency use by telephone)	Required	Required	Required
Charge	Patient or donation by company	Patient or donation by company	Patient or donation by company	Patient or donation by company
Examples of products (ClinicalTrials.gov Identifier)	Tocilizumab (NCT00862758)	Elotuzumab (NCT02541643)	RAVICTI (NCT02094222)	Generex Oral-lyn(Buccal insulin spray) (NCT00948493)

The US: The United States, CFR: Code of Federal Regulation, FDA: Food and Drug Administration, IND: Investigational New Drug

Source: 21 CFR 312 Subpart I

ClinicalTrials.gov by the U.S. National Institutes of Health <<https://clinicaltrials.gov/>>

2) 欧州コンパッションネート・ユース（医薬品）

欧州の医薬品に関連する未承認品使用制度を Table 3 にまとめた。欧州連合 (European Union; EU) は、規則 (Regulation) 内の Article 83 of Regulation (EC) No 726/2004/ 及び指令 (Directive) 内の Article 5 of Directive 2001/83/EC の中でコンパッションネート・ユースを定義している。さらに EU 加盟国それぞれの国内法によって、コンパッションネート・ユースの臨床使用が規定されている。ここでは、欧州を代表して、フランス、ドイツ、UK に関するコンパッションネート・ユース制度について調査した。

制度：フランスは、コンパッションネート・ユース制度に関して、個々の患者に適用するノミネイティブ ATU (Nominative Temporary Authorization of Use)と複数の患者に適用するコホート ATU (Cohort Temporary Authorization of Use)と2つのコンパッションネート・ユースのカテゴリーが存在する。ドイツはグループに適用する制度の存在し、UK に関しては個々の患者向けの制度のみであった。

安全報告に関する規制：フランスは国内法の Articles R. 5121-150 et seq. of the French code of Public Health [25]、ドイツは Ordinance on the placing on the market of unauthorized medicinal products for compassionate use [26]、UK は Regulation 170 of The Human Medicines Regulations 2012 および The supply of unlicensed medicinal products (“specials”) MHRA Guidance Note 14 で定義されている。[27]

規制：それぞれ、EU の Directive、Regulation、また国内法によって規制されている。(Table 3)

要件：それぞれの規制で決められている。

適用できる人数：フランスのノミネイティブ ATU (Nominative Temporary Authorization of Use) と UK の Specials は個々の患者に対する制度であるが、フランスのコホート ATU (Cohort Temporary Authorization of Use)と、ドイツの Compassionate Use プログラムに関しては、複数の患者への適用となっている。

制度使用のタイミング：フランスでは、個々の患者に適用するノミネイティブ ATU (Nominative Temporary Authorization of Use)と複数の患者に臨床適用するコホート ATU (Cohort Temporary Authorization of Use)と共に、臨床試験が開始され

た後の使用を前提としている。

規制当局による事前承認：いずれの制度も必要。ドイツや UK も規制当局の事前承認が必要である。米国のような電話などに緊急対応の承認取得方法はない。

コストの負担について：フランス・UK は国による負担、ドイツでは企業による無償での提供となっており、患者がコストを負担しない仕組みになっている。

Table 3 The EU's compassionate use mechanism for drugs

Country (Regulator)	France (ANSM)	France (ANSM)	Germany (BfArM)	UK (MHRA)
Category	Nominative ATU	Cohort ATU	Compassionate Use	Specials
Safety reporting regulation	Articles R. 5121-150 et seq. of the French code of Public Health	Articles R. 5121-150 et seq. of the French code of Public Health	Ordinance on the placing on the market of unauthorized medicinal products for compassionate use	<ul style="list-style-type: none"> • Regulation 170 of The Human Medicines Regulations 2012 • The supply of unlicensed medicinal products ("specials") MHRA Guidance Note 14
Regulation	<ul style="list-style-type: none"> • DIRECTIVE 2001/83/EC Article 5 (National Program) • Article L.5121-12 of the French Public Health Code 	<ul style="list-style-type: none"> • REGULATION (EC) No 726/2004 Article 83 • Article L.5121-12 of the French Public Health Code 	<ul style="list-style-type: none"> • REGULATION (EC) No 726/2004 Article 83 • the 14th amendment of the German Medicines Act updated by the 15th amendment in July 2009 	<ul style="list-style-type: none"> • DIRECTIVE 2001/83/EC Article 5 (National Program) • Regulations 1994 (SI 1994/3144)) • Regulations 2005 (SI 2005/2789)

(Continued on next page)

Table 3 The EU's compassionate use mechanism for drugs

(Continued from previous page)

Country (Regulator)	France (ANSM)	France (ANSM)	Germany (BfArM)	UK (MHRA)
Category	Nominative ATU	Cohort ATU	Compassionate Use	Specials
Criteria	<ol style="list-style-type: none"> 1) For the treatment of serious or rare diseases, 2) In the absence of a suitable therapeutic alternative (with a Marketing Authorization) available in France 3) When there is presumed to be a positive benefit/risk 	<ol style="list-style-type: none"> 1) For the treatment of serious or rare diseases, 2) In the absence of a suitable therapeutic alternative (with a Marketing Authorization) available in France 3) When there is presumed to be a positive benefit/risk 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Not for single patient 2) Not licensed in member state of the EU/EEA 3) Serious debilitating or life-threatening disease 4) The patients are not satisfactorily treated by a medicinal product authorized in Germany 5) Application either at EMA or any other Member State of EU/EEA 	<ol style="list-style-type: none"> 1) In response to an unsolicited order 2) Manufactured and assembled in accordance with the specification of a person who is a doctor, dentist, nurse independent prescriber, pharmacist independent prescriber or supplementary prescriber; 3) For use by a patient for whose treatment that person is directly responsible in order to fulfil the special needs of that patient; and meets the conditions specified in regulation 167(2)-(8)
Population	Individual patient	Group	Group	Individual patient

(Continued on next page)

Table 3 The EU's compassionate use mechanism for drugs
(Continued from previous page)

Country (Regulator)	France (ANSM)	France (ANSM)	Germany (BfArM)	UK (MHRA)
Category	Nominative ATU	Cohort ATU	Compassionate Use	Specials
When can it be used	Efficacy/safety ratio presumed to be favorable for these patients based on available data.	Strongly presumed to be effective and to have an acceptable safety profile	Not described	Not described
Prior regulator approval	Required	Required	Required	Required
Charge	Country health care system or donation by company	Country health care system or donation by company	Free of Charge	Country (the National Health Service, in Part VIIIB of Drug Tariff)
Examples of products	MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicin)	LENVIMA (Lenvatinib)	Zanamivir i.v (Zanamavir)	Modafinil (As an example of "Specials")

the EU: the European Union, EEA: The European Economic Area, EMA: European Medicines Agency, ANSM: French National Agency for Medicines and Health Products Safety, BfArM: The Federal Institute for Drugs and Medical Devices (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), UK: United Kingdom, MHRA: The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, ATU: Authorisation Temporaire d' Utilisation (Temporary Authorizations for Use)

France source : Notice to applicants for Temporary Authorisation for Use (ATU). Ansm 2015.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cadfbcf9594614d59c8915670853a28b.pdf

German Source : http://www.bfarm.de/EN/Drugs/licensing/clinicalTrials/compUse/_node.html

UK Source : https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/373505/The_supply_of_unlicensed_medicinal_products__specials_.pdf

UK Charge and examples of product : <http://www.nhsbsa.nhs.uk/PrescriptionServices/3201.aspx>, <http://www.nhsbsa.nhs.uk/PrescriptionServices/4940.aspx>, and http://www.nhsbsa.nhs.uk/PrescriptionServices/Documents/PPD%20Drug%20Tariff/October_2015.pdf (Part VIIIB)

MYLOTARG Source : http://ansm.sante.fr/content/download/65249/835163/version/3/file/ATU_nominatives_Année2014_2.xls

LENVIMA Source: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/\(offset\)/2#paragraph_17881](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/(offset)/2#paragraph_17881)

Zanamivir i.v Source: http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/klinPr/compUse/Tabelle/_node.html

3) 適用できるフェーズ、人数による未承認品使用制度の比較（医薬品）

米国及び欧州の医薬品未承認品使用制度を、緊急性、適用できる時期、人数によって分けて図で示した。(Figure 2) 米国の制度は、製品の開発フェーズをすべてカバーしているのに対し、欧州フランスの制度は、基本的に臨床試験開始後または完了後の使用が前提となっている。フランスの制度は、より確かな安全性及び有効性のデータが必要としている。

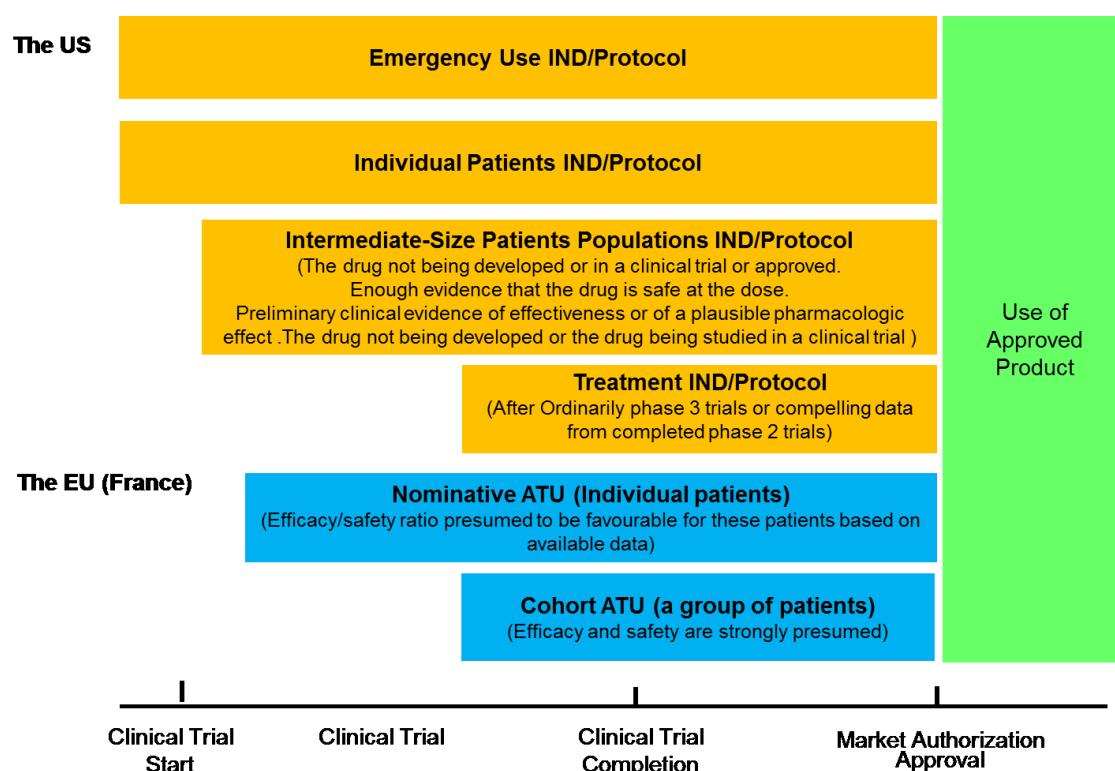


Figure 2 Compassionate use by phase and application size for drugs

The US: The United States, The EU: the European Union, IND: Investigational New Drug, ATU: Authorisation Temporaire d' Utilisation (Temporary Authorizations for Use).

Source: 21 CFR 312 Subpart I

Notice to applicants for marketing for ATU

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cadfbcf9594614d59c8915670853a28b.pdf.

2.4.2 医療機器の未承認品使用制度

1) 米国拡大アクセスプログラム（医療機器）

次に米国の医療機器に関連する未承認品使用制度を Table 4 にまとめた。米国では医療機器に関して、緊急使用（Emergency Use）、個々のコンパッショネート・ユース（Compassionate Use）、治療 IDE（Treatment Investigational Device Exemption）そして継続アクセス（Continued Access）という 4 つのカテゴリーが存在し、それぞれのカテゴリーは、緊急使用および個々のコンパッショネート・ユースは、米国連邦規制の 21 CFR 812.35(a)、治療 IDE は 21 CFR 812.36、そして継続アクセスは米国食品医薬品局医療機器審査室（FDA Office of Device Evaluation）の回覧状である IDE Memorandum #D96-1 で規定されている。

適用できる人数：緊急使用及び個々のコンパッショネート・ユースは個人もしくは少数の人数に対して適応する制度であるのに対して、治療 IDE そして継続アクセスは、複数人数のグループに対して適用する制度である。

制度使用のタイミング：緊急使用は臨床試験の前もしくは後両方を対象とし、個々のコンパッショネート・ユースは、臨床試験開始後、治療 IDE は臨床試験中もしくは試験完了後、継続アクセスは臨床試験完了後を適用できる時期としている。

コストに関しては、いずれの制度とも、医療機器会社による無償の提供か、もしくは、患者へ費用を請求できるルールとなっている。しかしその時の請求額は未承認品の製造コストや研究費等のみで、商業的利益をのせてはならない。

1) The charge should not exceed an amount necessary to recover the costs of manufacture, research, development, and handling of the investigational device. [21 CFR 812.7(b)]

2) 欧州コンパッショネート・ユース（医療機器）

医療機器に関しては米国では医薬品と同様の規制が存在するが、欧州では未承認品使用に関する規制はなく CE Marking 貼付後の臨床使用が前提となってい

た。このように医薬品と医療機器で制度の大きな違いは、医療機器に関して欧州は未承認品使用の制度を有していないことである。

Table 4 The FDA's expanded access mechanism for devices

Category	Emergency Use	Compassionate Use (Individual Patient Access)	Treatment IDE	Continued Access
Regulation	21 CFR 812.35(a) "Guidance for the Emergency Use of Unapproved Medical Devices" 50 FR 42866	21 CFR 812.35(a)	21 CFR 812.36 62 FR 48940	IDE Memorandum #D96-1
Safety reporting regulation	21 CFR 812.150	21 CFR 812.150	21 CFR 812.150	21 CFR 812.150
Criteria	1) Life-threatening or serious disease or condition 2) No alternative 3) No time to obtain FDA approval	1) Serious disease or condition 2) No alternative	1) Life-threatening or serious disease 2) No alternative 3) Controlled clinical trial 4) Sponsor pursuing marketing approval	1) Public health need or preliminary evidence that the device will be effective and there are no significant safety concerns
Population	Limited to few patients	Individual patient or small groups of patients	Wide access; depends on patient/physician need	The same patient population as pivotal trial
When can it be used	Before or after initiation of clinical trial	During clinical trial	During clinical trial or all clinical trials are complete	After completion of clinical trial
Prior the FDA approval	Not required (It shall be reported to FDA within 5-working days)	Required	Required	Required

(Continued on next page)

Table 4 The FDA's expanded access mechanism for devices

(Continued from previous page)

Category	Emergency Use	Compassionate Use (Individual Patient Access)	Treatment IDE	Continued Access
Charge	Patient ¹⁾ or donation by company	Patient or donation by company	Patient or donation by company	Patient or donation by company
Example of products (ClinicalTrials.gov Identifier)	AMPLATZER Muscular VSD Occluder (NCT00590382)	AMPLATZER Muscular VSD Occluder (NCT00590382)	DERMAGRAFT® (Not Applicable)	EXCOR® Pediatric Ventricular Assist Device (NCT01242891)
Example of products of which data from compassionate use cases are employed in approval review reports (Premarket Approval Number or Humanitarian Device Exemption Number)	<ul style="list-style-type: none"> • Relay® Thoracic Stent-Graft with Plus Delivery System (P110038) • Syncardia temporary CardioWest™ Total Artificial Heart (TAH-t) (P030011) • EXCOR® Pediatric Ventricular Assist Device (H100004) 			

The US: the United States, CFR: Code of Federal Regulation, FDA: Food and Drug Administration, IDE: Investigational Device Exemptions.

1) The charge should not exceed an amount necessary to recover the costs of manufacture, research, development, and handling of the investigational device. [21 CFR 812.7(b)]

Source: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126427.htm>

Source: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/InvestigationalDeviceExemptionIDE/ucm051345.htm>

Source: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080202.htm#III>

Source: Guidance on IDE Policies and Procedures

ClinicalTrials.gov by the U.S. National Institutes of Health <https://clinicaltrials.gov/>

DERMAGRAFT® Treatment IDE Source: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P000036b.pdf

Relay® Thoracic Stent-Graft with Plus Delivery System (P110038) Source: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/P110038b.pdf

Syncardia temporary CardioWest™ Total Artificial Heart (TAH-t) (P030011) Source: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf3/P030011b.pdf

EXCOR® Pediatric Ventricular Assist Device (H100004) Source: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/H100004b.pdf

Barostim neo® Legacy System (H130007) Source: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/H130007b.pdf

3) 適用できるフェーズ、人数による未承認品使用制度の比較（医療機器）

米国及び欧州の医療機器未承認品使用制度を、緊急性、適用できる時期、人数によって分けて図で示した。（Figure 3）

Figure 3 で示されているように、米国の制度は、製品の開発フェーズ開始から販売承認前まで、すべてカバーしているのに対し、前の考察で述べたように欧州の医療機器に関する未承認品使用制度が存在しない。

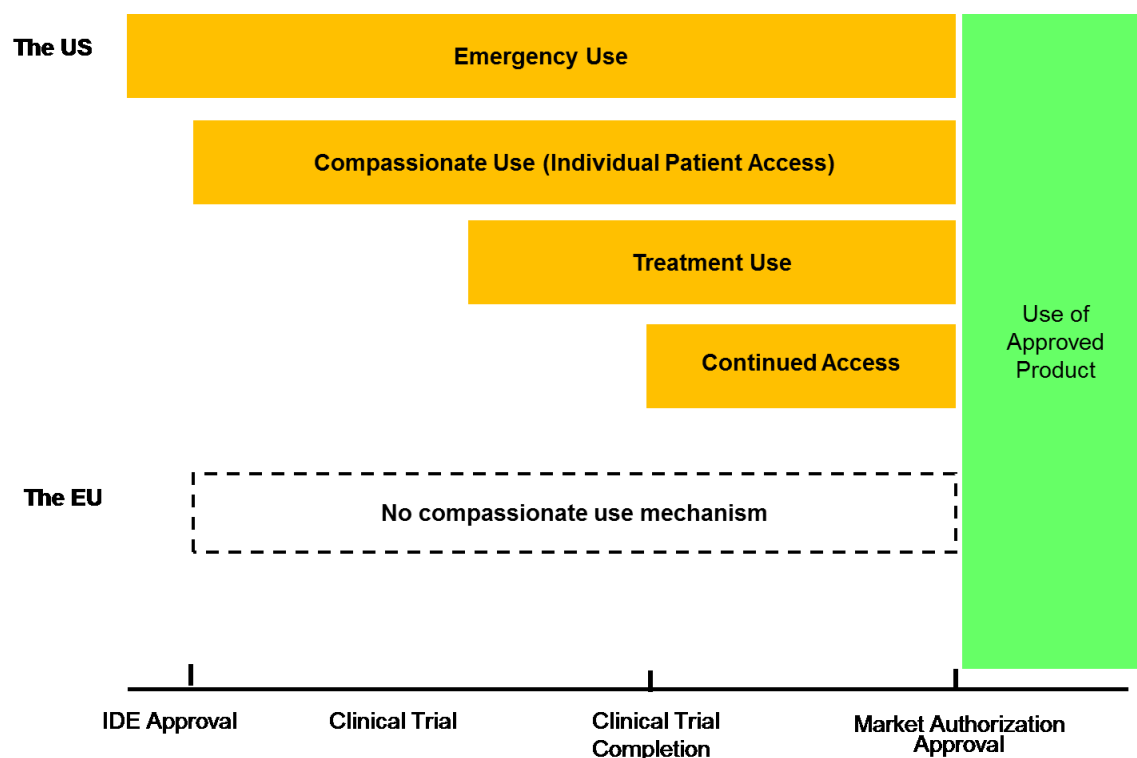


Figure 3 Compassionate use by phase and application size for devices

The US: The United States, The EU: the European Union, IDE: Investigational Device Exemption. Source: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/InvestigationalDeviceExemptionIDE/ucm051345.htm>.

2.4.3 生物製剤の未承認品使用制度

米国、欧州の生物製剤（Biologics）に関する制度を表に示す。（Table 5）
米国の生物製剤関連の未承認品使用制度は医薬品の制度と同じであるが、欧州は、ATMP Hospital Exemption (EU)という新しい制度のもと規制されており、以下の要件の全てを満たしていなければならない。

- 1) 非反復的に製造（同じ製品を繰り返して製造しない。）
- 2) 特定の品質基準に基づく - ATMP で販売承認した製品と同等の品質基準
- 3) EU 同一加盟国内（EU 内の同じ加盟国内で使用される。例：フランスのみ）
- 4) 同じ病院内で使用される
- 5) 医療従事者の職務責任の下での使用
- 6) 個人の患者向けのカスタムメイド（特注）製品のため、その患者の処方に沿った製品であること

日本では現在、生物製剤関連の未承認品使用制度はない。しかし、再生医療等製品が早期に利用できるよう、平成 26 年に施行された「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」の中で条件及び期限付承認制度が導入された。[28]

Table 5 Mechanisms for unapproved biologics in the US and the EU

Category	US FDA Expanded Access Program	ATMP Hospital Exemption (EU)
Regulation	21 CFR 312.305 21 CFR 312.310 21 CFR 312.315 21 CFR 312.320	Article 28 of Regulation 1394/2007
Safety reporting regulation	21 CFR 312.32	Article 28 of Regulation 1394/2007
Common Criteria	<ul style="list-style-type: none"> 4) The patient or patients to be treated have a serious or immediately life-threatening disease or condition, and there is no comparable or satisfactory alternative therapy to diagnose 5) The potential patient benefit justifies the potential risks of the treatment use and those potential risks are not unreasonable in the context of the disease or condition to be treated; 6) Providing the investigational drug for the requested use will not interfere with the initiation, conduct, or completion of clinical investigations that could support marketing approval of the expanded access use or otherwise compromise the potential development of the expanded access use 	<ul style="list-style-type: none"> 1) Preparation on a non-routine basis 2) Preparation according to specific quality standards (equivalent to those for ATMPs with a centralized marketing authorization) 3) Use within the same Member State 4) Use in a hospital 5) Use under the exclusive responsibility of a medical practitioner 6) Comply with an individual medical prescription for a custom-made product for an individual Patient
Population	Based on each regulation of each mechanism	Individual patient
When can it be used	Based on each regulation of each mechanism	Before or after initiation of clinical trial
Prior regulator approval	Required	Required

(Continued on next page)

Table 5 Mechanisms for unapproved biologics in the US and the EU**(Continued from previous page)**

Category	US FDA Expanded Access Program	ATMP Hospital Exemption (EU)
Examples of products (ClinicalTrials.gov Identifier)	GX-051 (NCT02079324)	DCVax-L (Not Applicable)

The US: the United States, CFR: Code of Federal Regulation, FDA: Food and Drug Administration, the EU: the European Union, ATMP: Advanced Therapy Medicinal ATMP
Criteria Source: Flory E, Reinhardt J. European regulatory tools for advanced therapy medicinal products. Transfus Med Hemotherapy 2013;40:409–12. doi:10.1159/000356364
Source: ClinicalTrials.gov by the U.S. National Institutes of Health <https://clinicaltrials.gov/>.
Source: DCVax-L
<<http://www.nwbio.com/nw-bio-announces-two-german-approvals-hospital-exemption-for-early-access-program-with-dcvax-l-and-eligibility-of-dcvax-l-for-reimbursement/>>.

2.5 その他関連制度

その他未承認品使用に関連する制度について調査した。米国コンペンディア制度は適応外使用に関する公的保険償還制度であるが、未承認品を使用する上で保険償還に関する問題は発生しうるため本研究の調査対象とした。

2.5.1 米国 Right-to-Try 法

2014 年以来、米国の 20 以上の州で Right-to-Try 法が導入された。この法律により、末期症状の病気の患者が、より容易に未承認品による治療法にアクセス可能となった。連邦規則の拡大アクセスプログラム (Expanded Access Program) とは、いくつかの点で違いがあり、患者がより迅速かつ容易に実験中の治療法へアクセスできるようになった。

例えば連邦規則の拡大アクセスプログラムに申請するならば、FDA の承認、IRB (Institutional Review Board) の承認等が必要であるが、Right-to-Try 法はこれらの手順を省くことができる。Right-to-Try 法の特徴として、使用できる未承認品の定義として Phase I を完了した未承認品と定義されている。(Table 6)[29]

Table 6 Comparison between Expanded Access Program and “Right-to-Try” law

	Expanded access for treatment use 21 CFR 312.300 (single patients 21 CFR 312.310)	“Right-to-Try” proposed statutory language from Goldwater Institute
Oversight	FDA	No agency or board oversight
	Institutional Review Board 21 CFR 312.305(c)(4)	No requirement for independent review
Eligible patient	“Serious or immediately life-threatening disease or condition” with no comparable or satisfactory alternative therapy 21 CFR 312.300(b)	Terminal disease (an advanced stage of a disease with an unfavorable prognosis and no known cure)
	The physician determines that the probable risk to the person from the investigational drug is not greater than the probable risk from the disease or condition	The physician gives a prescription or recommendation for an investigational drug, biological product, or device; and in consultation with the patient considers all other treatment options currently approved by the FDA
	FDA determines if the potential patient benefit justifies the potential risks of the treatment use and those potential risks are not unreasonable in the context of the disease or condition to be treated	
Duration	Treatment usually limited to a single course or specified duration of therapy unless otherwise authorized 21 CFR 312.10(c)(1)	No limits stated
Accountability	Physician (Investigator/Sponsor-Investigator) obtains IRB approval, informed consent, reports adverse events, maintains accurate case histories, drug disposition records, and at the end of therapy submits a summary report to FDA. 21 CFR 312.05(c); 21 CFR 312.10(c)(1)	Physician obtains informed consent.
Informed Consent	Required. CFR 50.25 (parallels CFR 46.116 Protection of Human Subjects) 8 required and 6 possible additional elements	Required no prescribed content. Notable exception: Colorado and Michigan have seven required elements
	IRB reviews and approves the informed consent document assuring accuracy, understandability, and completeness	No review specified
Costs	Manufacturer may charge if CFR 312.8(c) parameters met; FDA must approve	Manufacturer may charge
	No requirement for insurance company or governmental health care program to provide coverage	No requirement for insurance company or governmental health care program to provide coverage

(Continued on next page)

**Table 6 Comparison between Expanded Access Program and “Right-to-Try” law
(Continued from a previous page)**

	Expanded access for treatment use 21 CFR 312.300 (single patients 21 CFR 312.310)	“Right-to-Try” proposed statutory language from Goldwater Institute
Liability	Not addressed	Bars action by medical licensing boards against prescribing physician based on recommendation of investigational agent.
		Criminalizes blocking access to the investigational agent (misdemeanor)
		Note, Colorado and Michigan legislation includes additional indemnification for the manufacturer of the investigational agent.
Investigational drug definition	New drug or biological drug that is used in a clinical investigation	Drug, biological product or device which has successfully completed Phase 1 of clinical trials, but has not been approved for general use by the FDA and must currently be under investigation in an FDA clinical trial
Drug/device quality	Manufacturing standards established and reviewed in the IND. 21CFR 312.305(b)(2)(vi), (vii)	Not addressed
Drug/device information	If available, an investigator’s brochure with information from the manufacturer about drug administration and monitoring for known toxicities and adverse effects provided to the treating physician and IRB of record	Not addressed
Drug/device availability	Determined by manufacturer; not mandated	Determined by manufacturer; not mandated
Impact on future research	Provision of the investigational drug should not interfere with the initiation, conduct or completion of clinical investigations that could support marketing approval or development of the agent. 21 CFR 312.305 (a)(1)	Not addressed
Timeframe	Emergency: hours to days; 30-day window on IND but usually shorter	No delay

Source: Comparison between the FDA expanded access to investigational drug as applies to individual patients and the proposed “Right-to-Try” statutory language (Goldwater Institute).

以下の表 Table 7 は米国各州の Right-To-Try 法関連法令のリストである。日本で同様の法律を検討する上で有益な情報である。2014 年からわずか 1 年以内に 21 の州が Right-To-Try 法を制定した。[30]

Table 7 List of the US states “Right-To-Try” related regulations

州	法令へのリンク
Alabama	https://legiscan.com/AL/bill/SB357/2015
Arizona	http://www.azsos.gov/election/2014/Info/PubPamphlet/english/prop303.htm
Arkansas	http://www.arkleg.state.ar.us/assembly/2015/2015R/Pages/BillInformation.aspx?measureno=SB4
Colorado	https://scout.sunlightfoundation.com/item/state_bill/COB00002559/hb-14-1281-colorado-terminal-patients-investigational-drugs
Florida	http://www.myfloridahouse.gov/sections/bills/billsdetail.aspx?BillId=53290
Indiana	https://iga.in.gov/legislative/2015/bills/house/1065
Louisiana	https://scout.sunlightfoundation.com/item/state_bill/LAB00011675/hb-891-louisiana-health-medical-treatmentauthorizes-access-to-investigational-treatments-for-terminally-ill-patients
Michigan	https://scout.sunlightfoundation.com/item/state_bill/MIB00007515/sb-991-michigan-health-other-experimental-therapies-for-certain-individuals-facilitate-use-creates-new-act https://scout.sunlightfoundation.com/item/state_bill/MIB00007525/hb-5649-michigan-health-occupations-action-against-certain-professional-licenses-for-conduct-regarding-access-to-or-treatment-with-an-investigational-drug-pursuant-to-the-new-right-to-try-act
Minnesota	https://www.revisor.mn.gov/bills/bill.php?f=SF100&b=senate&y=2015&ssn=0
Mississippi	https://legiscan.com/MS/bill/SB2485/2015
Missouri	http://www.house.mo.gov/bills/bills.aspx?bill=HB1685&year=2014&code=R
Montana	http://laws.leg.mt.gov/legprd/LAW0210W\$BSIV.ActionQuery?P_BILL_NO1=142&P_BILL_TYP_CD=SB&Z_ACTION=Find&P_SESS=20151
Nevada	http://www.leg.state.nv.us/Session/78th2015/Reports/history.cfm?BillName=AB164
North Dakota	https://legiscan.com/ND/bill/2259/2015
Oklahoma	http://www.oklegislature.gov/BillInfo.aspx?Bill=HB1074&session=1500
South Dakota	https://scout.sunlightfoundation.com/item/state_bill/SDB00003712/hb-1080-south-dakota-authorize-the-use-of-investigational-treatments-for-patients-under-certain-conditions-and-to-restrict-certain-causes-of-action-arising-from-investigational-treatment
Tennessee	http://wapp.capitol.tn.gov/apps/BillInfo/default.aspx?BillNumber=HB0143&ga=109
Texas	https://legiscan.com/TX/bill/HB21/2015
Utah	https://scout.sunlightfoundation.com/item/state_bill/UTB00003905/hb-94-utah-investigational-drug-and-device-access-for-terminally-ill-patients
Virginia	https://lis.virginia.gov/cgi-bin/legp604.exe?151+sum+SB732
Wyoming	http://legisweb.state.wy.us/2015/Enroll/SF0003.pdf

Source: <http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/Databases/2015/06/24/21133/Right-to-Try-Legislation-Tracker/>

r/

2.5.2 米国 Custom Device Exemption 制度

The Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C Act) で規制されている。[31]
原則 FDA は再承認なしで医療機器の変更を認めていないが、Section 520(b) the Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C Act) の下、個人の医師や歯科医師からの注文に沿ったカスタム医療機器は、再承認なしに製造変更可能としている。しかし年に 5 台以内の制限がある。そして製造所は Custom Device の提供情報について年次レポートを FDA に提出しなければならない。[32][33]

現行の日本の医薬品医療機器等法下では、同様の制度は存在しない。

2.5.3 米国コンペンディア制度

米国コンペンディア制度とは、米国で承認されていない抗癌化学療法の適応外使用に関して、公的保険償還をする制度である。医薬品の安全性と有効性の評価は FDA であって、その医薬品を公的保険で償還する可能性を判断するのは CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services) である。CMS は認定された 1 つ以上のコンペンディウム（医薬品処方指針）に記載されている適応外使用 (Off Label Use)、または認定された peer-reviewed journal に記載されている適応外使用に関しては、公的医療保険の償還を認めるものである。以下のリストは CMS に認定された 4 つのコンペンディウムのリストである。

[34][35]

認定されたコンペンディウム（医薬品処方指針）

- American Hospital Formulary Service-Drug Information (AHFS-DI) （2008 年時点で既に認定済）
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Drugs and Biologics Compendium (2008 年 6 月認定)
- Truven Micromedex DrugDex® (2008 年 6 月認定) (formerly known as Thompson Micromedex DrugDex® Compendium) [36]
- Effective July 2, 2008 - Clinical Pharmacology (2008 年 7 月認定)

認定された peer reviewed journal は以下の 26 本である [35]

1. American Journal of Medicine;
2. Annals of Internal Medicine;

3. Annals of Oncology;
4. Annals of Surgical Oncology;
5. Biology of Blood and Marrow Transplantation;
6. Blood;
7. Bone Marrow Transplantation;
8. British Journal of Cancer;
9. British Journal of Hematology;
10. British Medical Journal;
11. Cancer;
12. Clinical Cancer Research;
13. Drugs;
14. European Journal of Cancer (formerly the European Journal of Cancer and Clinical Oncology);
15. Gynecologic Oncology;
16. International Journal of Radiation, Oncology, Biology, and Physics;
17. The Journal of the American Medical Association;
18. Journal of Clinical Oncology;
19. Journal of the National Cancer Institute;
20. Journal of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN);
21. Journal of Urology;
22. Lancet;
23. Lancet Oncology;
24. Leukemia;
25. The New England Journal of Medicine;
26. Radiation Oncology

この制度は適応外使用に関する制度であるが、認定された信頼のおけるコンペンディウムや文献をもとに公的保険償還を行うところが特徴であり、もし完全な未承認品に対しても文献などで安全性や有効性が証明されているのであれば同様の制度を適用できる余地があると思われる。

2.5.4 パンデミック（世界流行）時における未承認品使用

通常の未承認品使用の状況とは違い、感染症（特に伝染病）などの顕著な感染や死亡被害が著しい事態の場合、米国、欧州、日本とも以下の法令の下、未承認品の使用が可能である。[8]

米国：US Project Bioshield Act[37]

欧州：Article 5.2 of DIRECTIVE 2001/83/EC[16]

日本：Article 23.2.8 of Pharmaceutical and Medical Device Act[28]

例えば最近のエボラ・ウイルスのケース等の場合でも、国内でエボラ出血熱患者が発生した場合には、富山化学のアビガン（一般名ファビピラビル。抗インフルエンザ薬としては承認されている）を、有効性と安全性が未確立でも適応外・未承認薬として使用が検討されていた。[38][39]

2.6 考察

2.6.1 米国と欧州の未承認品使用制度

米国や欧州では、緊急性や適用できるフェーズや患者の人数により複数の未承認品使用に関する制度が存在した。特に米国では、医薬品、医療機器ともにこれら複数の制度によって、製品開発フェーズのすべてを網羅している。他方、欧州では医薬品の未承認品使用制度のみが存在し、それらは基本的に臨床試験実施中もしくは臨床試験終了後での適用が前提となっている。欧州では医療機器を使用するには、CE Marking の取得が前提となっているため、医療機器に関する未承認品使用制度は基本的に存在しない。

2.6.2 未承認品使用データの活用

未承認品使用に関するデータに目を向けると、例えば自家軟骨細胞移植術用の再生医療製品である ChondroSelect® のアセスメントレポートでは、製品の安全性を示すために、コンパッショネート・ユースによる製品の使用結果について言及している。[40] また、theRelay® Thoracic Stent-Graft with Plus Delivery System [41], Syncardia temporary CardioWest™ Total Artificial Heart (TAH-t) [42] そして EXCOR® Pediatric Ventricular Assist Device[43] などの製品も、安全性データの中で拡大アクセスプログラムによる臨床使用データに言及している。

臨床試験の方法として、主に 2 つのカテゴリーが存在する。1 つは、ランダム化比較試験（randomized controlled trials）や 比較臨床試験（controlled clinical trials）を含めた実験的研究(experimental studies)であり、もう 1 つは、コホート研究（cohort studies）や症例対照研究(case control studies) を含めた観察的研究 (observational studies) である。エビデンスレベルの観点からランダム化比較試験が一番高いエビデンスレベルを提供し、その後に、比較臨床試験、コホート研究そして症例対照研究と続く。また、方法論の観点からは臨床試験が唯一の信頼性がありかつ説明可能な有効性、安全性のデータを取得する方法と考えられている。(EMA/27170/2006) ゆえに販売承認を取得するために、我々はランダ

ム化比較試験や比較臨床試験などの実験的研究を実施しなければならない。

しかしながら、同時に命の危険がある患者を救うために、コンパッション・ユースや拡大アクセスプログラムのような未承認品へのアクセスを可能にする特別な制度を持つことも重要である。最近米国では、患者がより簡単に未承認品へアクセスできる **Right-to-Try** 法が導入された。[30] 未承認品の臨床使用から得られたデータは、有効性、安全性を評価するのに有益な情報であり、それらのデータを薬事に活用することによって、本臨床試験での患者の数を減らし、その製品の販売承認のスピードを加速させることが可能かもしれない。特に細胞由来の製品などは拡大アクセスプログラムやコンパッション・ユースによる臨床使用経験によるデータが非常に有益である。なぜならば、細胞由来の製品などでは、しばしばランダム化比較試験や比較臨床試験のような厳格な実験的研究をすることが難しく、また非臨床試験では、安全性や有効性をあまり予測できないからである。そのようなケースの場合は、観察的研究の結果はより重要であり、観察的研究の亜型としてコンパッション・ユースの臨床使用結果を使用することができる。

最近いくつかの議論の中で、観察的研究が信頼性のある有効性・安全性データを提供することにもいわれている。[44][45]

2.6.3 未承認品使用時の懸念に対する各制度の対応

冒頭に挙げた未承認品使用制度が存在しない場合の懸念点について、米国・欧州の制度は以下のように対応している。

A: 規制当局が未承認品使用を監視することが難しい

米国と欧米の拡大アクセスプログラム及びコンパッション・ユース制度では未承認品を使用する前に規制当局の承認を必要とする。(米国医療機器 **Emergency Use** の場合は事後) それによって、規制当局はどの未承認品が使用されているか知ることができる。未承認品使用に関する申請・承認プロセスは我が国でも未承認品使用を監視する上で必要である。

B: 患者を守るための安全性に関する情報が集められない

米国と欧米の規制では有害事象の報告を義務づけている。このプロセスによって、規制当局は未承認品に関する安全性情報を取得できる。(Table 2, Table 3, Table 4) 我が国でも既存の販売承認を得た製品の不具合事象を集めるプロ

セスを活用するなどして、未承認品の使用に関する監視もする必要がある。

C: 未承認品の品質確保が難しい

米国拡大アクセスプログラムを申請するとき、医薬品の製造される製造所に関する記載も必要とする。(21 CFR 312.305). もしも医師や会社が未承認品に関する品質問題に直面したときには、製造所にコンタクトすることできる。わが国でも未承認品使用の際は、同様のトレーサビリティプロセスが必要である。また GMP 基準でのシステムを通じて、未承認品の品質を確保することが必要と考える。

D: 患者が未承認品の使用可能状況に関する詳細な情報を得ることが難しい

コンパッショネート・ユースや拡大アクセスプログラムに参加することを希望している患者は、現在のどの未承認品が使用可能か知る必要がある。米国では、使用可能な未承認品に関する情報を、米国国立衛生研究所 (U.S. National Institutes of Health: NIH) の臨床試験登録データベース ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) を通じて入手可能である。しかしながら、当該データベースへの未承認品使用に関するデータ入力について厳格なルールがない。(次章で詳しく説明)

E: 誰が未承認品使用に関するコストを負担すべきか明確ではない

製薬会社など企業は患者に対して未承認品使用に関するコストを請求できる。しかし、いくつかのケースでは、企業は人道的な見地から寄付する必要がある。他方、フランスでは国が未承認品のコストを負担する。企業が無償で未承認品を提供したとしても、ベネフィットを享受できるルールが必要である。

2.7 小括

米国や欧州には、医薬品や医療機器のための様々な未承認品使用関連制度がある。(Table 8) これらの制度の主な目的は、重篤な又は生命を脅かす疾患を有する患者の救済が第一の目的であるが、もう一つの重要なベネフィットとして、未承認品臨床使用が将来の販売承認をサポートする安全性や有効性のデータを提供しうることである。

Table 8 Overview of the US and the EU compassionate use mechanisms

	医薬品	医療機器	生物製剤
米国	<ul style="list-style-type: none"> 緊急使用 (Emergency Use) 個々の患者 (Individual Patient) 中間規模患者集団 (Intermediate-Size Patient Population) 大規模患者集団に適用される治療使用 (Treatment Use) 	<ul style="list-style-type: none"> 緊急使用 (Emergency Use) 個々のコンパッションネート・ユース (Compassionate Use)、治療 IDE (Treatment Investigational Device Exemption) 継続アクセス (Continued Access) 	<ul style="list-style-type: none"> 緊急使用 (Emergency Use) 個々の患者 (Individual Patient) 中間規模患者集団 (Intermediate-Size Patient Population) 大規模患者集団に適用される治療使用 (Treatment Use)
欧州	<p>フランス</p> <ul style="list-style-type: none"> ノミネイティブ ATU (Nominative Temporary Authorization of Use) コホート ATU (Cohort Temporary Authorization of Use) <p>ドイツ</p> <ul style="list-style-type: none"> Compassionate Use <p>イギリス</p> <ul style="list-style-type: none"> Specials 	該当なし (CE Marking)	ATMP Hospital Exemption

第3章 未承認品使用の事例について

3.1 目的

本章の目的は、日本に必要な未承認品使用制度を提言するため、制度運用上考慮すべき点を把握することである。その目的で、欧米の未承認品使用関連制度の実際の事例について調査した。

3.2 方法

医薬品及び生物製剤に関する FDA の申請・承認実績件数データを FDA のホームページより取得し、FDA の拡大アクセスプログラムに関する使用実績を調査した。[17] 医療機器に関しては同様のデータが提供されていなかった。

次に ClinicalTrials.gov のデータを使用し、“Expanded Access”などのキーワードを使用し、拡大アクセスプログラムに関連する事例を抽出した。[24]

また、未承認品使用データに言及している FDA 承認関連報告書を調査するため、FDA サイト内の承認関連データベース Drug@FDA <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> または Premarket Approval (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMA/pma.cfm>) 内で、拡大アクセスプログラムまたはコンパッション・ユースについて言及している米国の承認関連報告書（PRESCRIBING INFORMATION や Summary of Safety and Effectiveness など）を抽出した。FDA サイトの検索エンジンでは必要なキーワード検索ができないため、検索エンジン Google を使用して検索した。

(2015 年 10 月現在) 次に CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use ヒト用医薬品委員会) がコンパッション・ユースの運用・配布方法に助言を与えている事例について EMA のホームページから入手した。[4]

3.3 結果

3.3.1 FDA 拡大アクセスプログラム承認件数（医薬品）

医薬品に関する FDA 拡大アクセスプログラムの承認実績件数について **Table 9** に示した。

Table 9 The number of approved Expanded Access applications for drug

Category	2010	2011	2012	2013
Expanded Access INDs				
Single Patient Emergency INDs received	516	443	289	315
Single Patient Emergency INDs allowed to proceed	500	442	287	313
Single (Individual) Patient INDs received	484	652	498	550
Single (Individual) Patient INDs allowed to proceed	484	652	496	550
Intermediate Size INDs received	2	0	14	28
Intermediate Size INDs allowed to proceed	2	0	14	27
Treatment INDs received	0	1	0	0
Treatment INDs allowed to proceed	0	1	0	0
Expanded Access Protocols				
Single Patient Emergency Protocols received	0	3	0	2
Single Patient Emergency Protocols allowed to proceed	0	3	0	2
Single (Individual) Patient Protocols received	16	89	121	62
Single (Individual) Patient Protocols allowed to proceed	16	89	121	62
Intermediate Size Protocols received	5	1	8	8
Intermediate Size Protocols allowed to proceed	5	1	8	8
Treatment Protocols received	7	11	10	12
Treatment Protocols allowed to proceed	7	11	10	12
Total IND/Protocol received	1030	1200	940	977
Total IND/Protocol allowed to proceed	1014	1199	936	974

*2010: Reporting Year (October 13, 2009 - October 12, 2010), 2011: Reporting (October 13, 2010 - October 12, 2011), 2012: Fiscal Year (October 1, 2011 - September 30, 2012), 2013: Fiscal Year (October 1, 2012 - September 30, 2013)

また、2010 年度から 2013 年度までの FDA 拡大アクセスプログラムの承認件数の実績件数を Figure 4 に示した。（IND と Protocol の数字を合計している）合

計の件数は 936 件から 1,199 件の間で推移している。内訳をみると 4 年間全体の 97.4% (4,017/4,123)が緊急使用（Single Patient Emergency） または個々の患者制度（Single/Individual Patient） が使用されていた。(Figure 5)

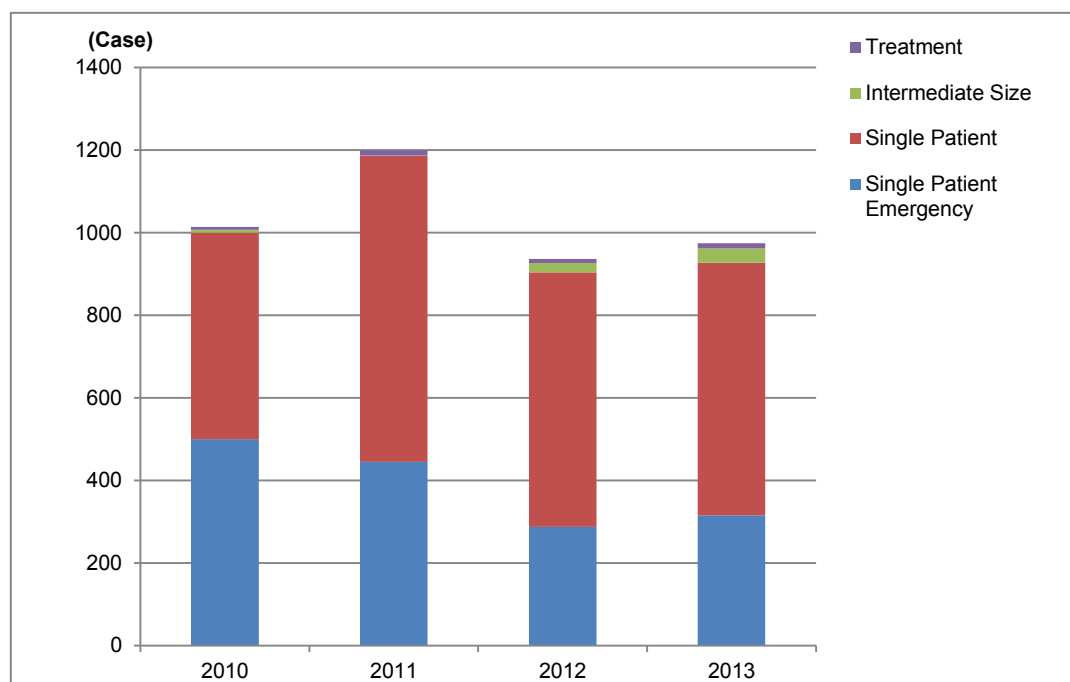


Figure 4 The number of FDA expanded access cases for drugs

Source:<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/INDActivityReports/ucm373560.htm> (accessed January 14, 2015)

*2010: Reporting Year (October 13, 2009 - October 12, 2010), 2011: Reporting (October 13, 2010 - October 12, 2011), 2012: Fiscal Year (October 1, 2011 - September 30, 2012), 2013: Fiscal Year (October 1, 2012 - September 30, 2013)

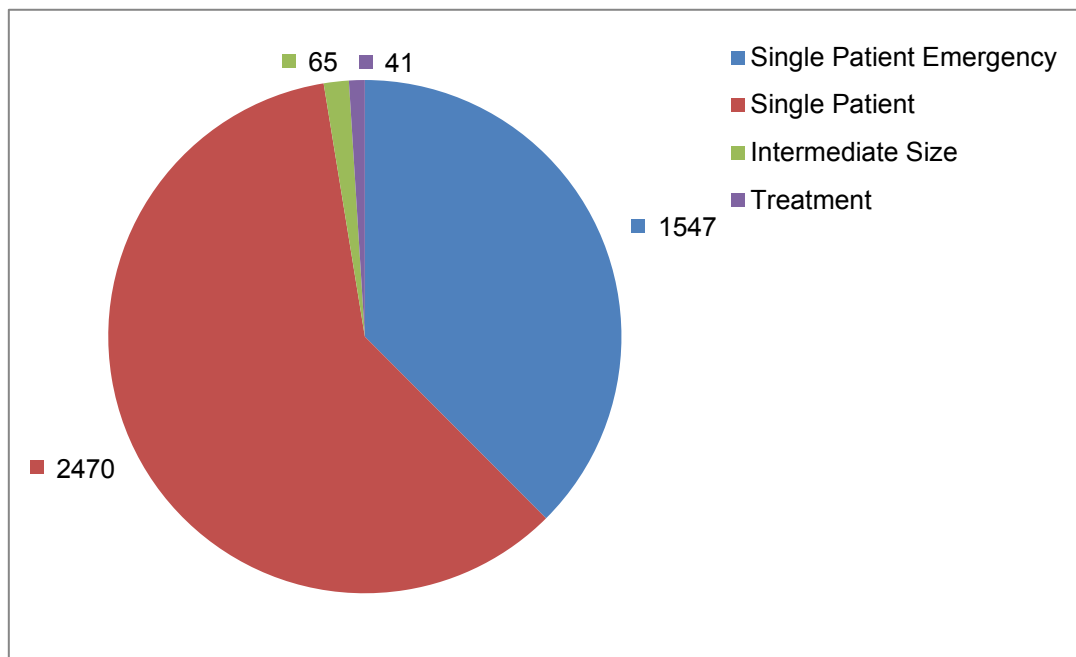


Figure 5 The total number of FDA Expanded access cases for drugs

Source: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/INDActivityReports/ucm373560.htm> (accessed January 14, 2015)

3.3.2 FDA 拡大アクセスプログラム承認件数（生物製剤）

生物製剤の FDA 拡大アクセスプログラム申請・承認実績件数を Table 10 に示す。

Table 10 The number of approved Expanded Access applications for biologics

Category	2010	2011	2012	2013
Expanded Access INDs				
Single Patient Emergency INDs received	24	24	36	112
Single Patient Emergency INDs allowed to proceed	24	24	35	112
Single Patient INDs received	17	22	47	37
Single Patient INDs allowed to proceed	14	18	39	31
Intermediate Size INDs received	1	4	1	10
Intermediate Size INDs allowed to proceed	1	4	Not available	8
Treatment INDs received	0	1	2	0
Treatment INDs allowed to proceed	0	1	Not available	0
Expanded Access Protocols				
Single Patient Emergency Protocols received	4	6	19	14
Single Patient Emergency Protocols allowed to proceed	4	6	19	14
Single Patient Protocols received	31	38	49	56
Single Patient Protocols allowed to proceed	30	36	47	56
Intermediate Size Protocols received	1	4	3	7
Intermediate Size Protocols allowed to proceed	1	4	2	5
Treatment Protocols received	0	1	0	0
Treatment Protocols allowed to proceed	0	1	0	0
Total IND/Protocol received	78	100	157	236
Total IND/Protocol allowed to proceed	74	94	142	226

*2010: Reporting Year (October 13, 2009 - October 12, 2010), 2011: Reporting (October 13, 2010 - October 12, 2011), 2012: Fiscal Year (October 1, 2011 - September 30, 2012), 2013: Fiscal Year (October 1, 2012 - September 30, 2013)

次に生物製剤に関する拡大アクセスプログラムの申請・承認実績件数を Figure 6 にまとめた。2010 年度は 74 件だったのに対し、2013 年度は 226 件まで増加している。この数字は生物製剤に関するニーズが増えていることから、拡大アクセスプログラムの申請、承認件数も増えていると推測される。(Figure 6) 4 年間に承認された制度の内訳 (Figure 7) は、医薬品と同様で緊急使用 (Single Patient Emergency) と個々の患者制度 (Single/Individual Patient) 制度が大部分を占めている (509/536)。

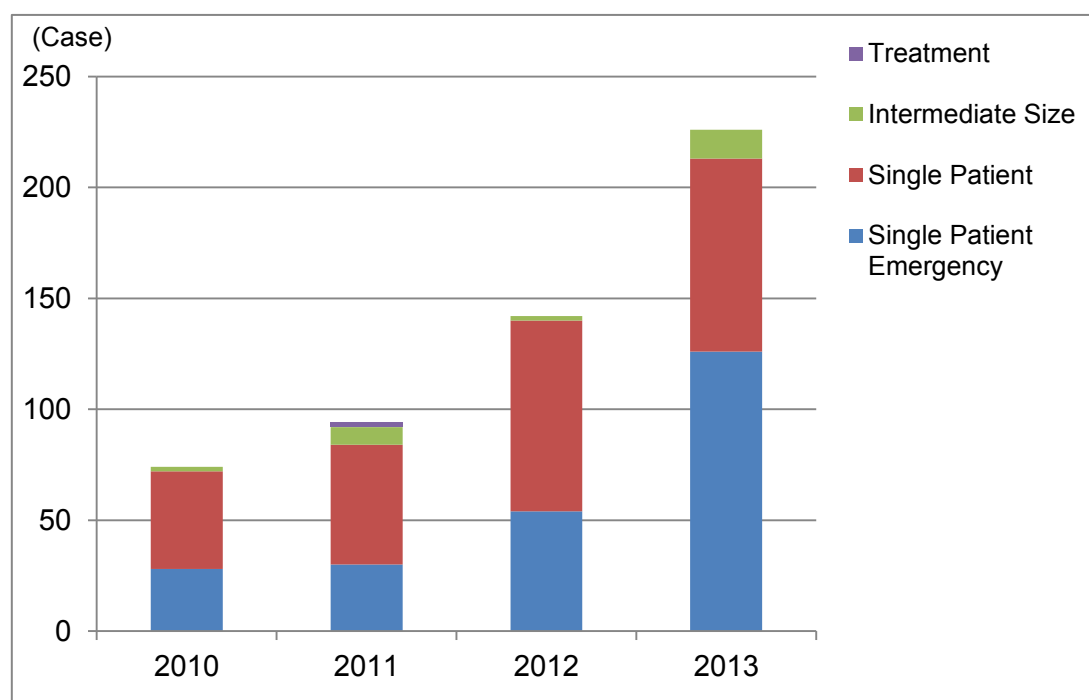


Figure 6 The number of FDA Expanded access cases for biologics

Source: <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/ucm413041.htm> (accessed January 14, 2015)

*2010: Reporting Year (October 13, 2009 - October 12, 2010), 2011: Reporting (October 13, 2010 - October 12, 2011), 2012: Fiscal Year (October 1, 2011 - September 30, 2012), 2013: Fiscal Year (October 1, 2012 - September 30, 2013)

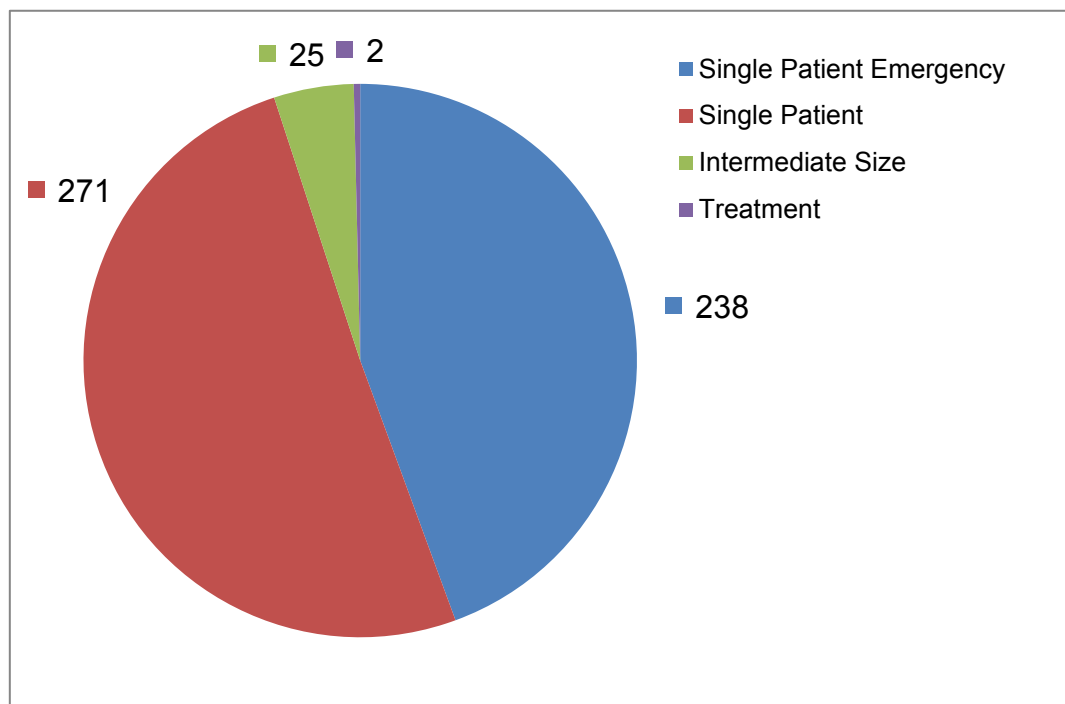


Figure 7 The total number of FDA Expanded access cases for biologics

Source: <http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/ucm413041.htm> (accessed January 14, 2015)

3.3.3 ClinicalTrials.gov 内の未承認品に関する臨床試験実績

米国国立衛生研究所 (U.S. National Institutes of Health) が所有している臨床試験登録データベース ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) から未承認品使用に関する事例を抽出した。2014 年 2 月の時点で 161,980 件のデータが登録されていた。その場合その中から、以下のキーワードを使用してデータを検索した。ClinicalTrials.gov のデータベースでは、Study Type = Expanded Access に設定しデータを抽出できるが、その場合はキーワード検索よりもヒット数が少ない (229 件) ことがわかったため、今回はキーワード検索を採用した。

キーワード

“Expanded Access”

“Compassionate”

“Emergency Use”

“Treatment Use”

“Continued Access”

その結果、これらのキーワードにヒットしたデータは合計 589 件（重複も含む）となり、重複しているデータを除くと 516 件となった。その 516 件の内、データベースが持っている Intervention のカテゴリーで医薬品（Drug）または生物製剤（Biologics）に該当するものが 391 件（Figure 8）、Device に該当するものが 56 件となった（Figure 9）。

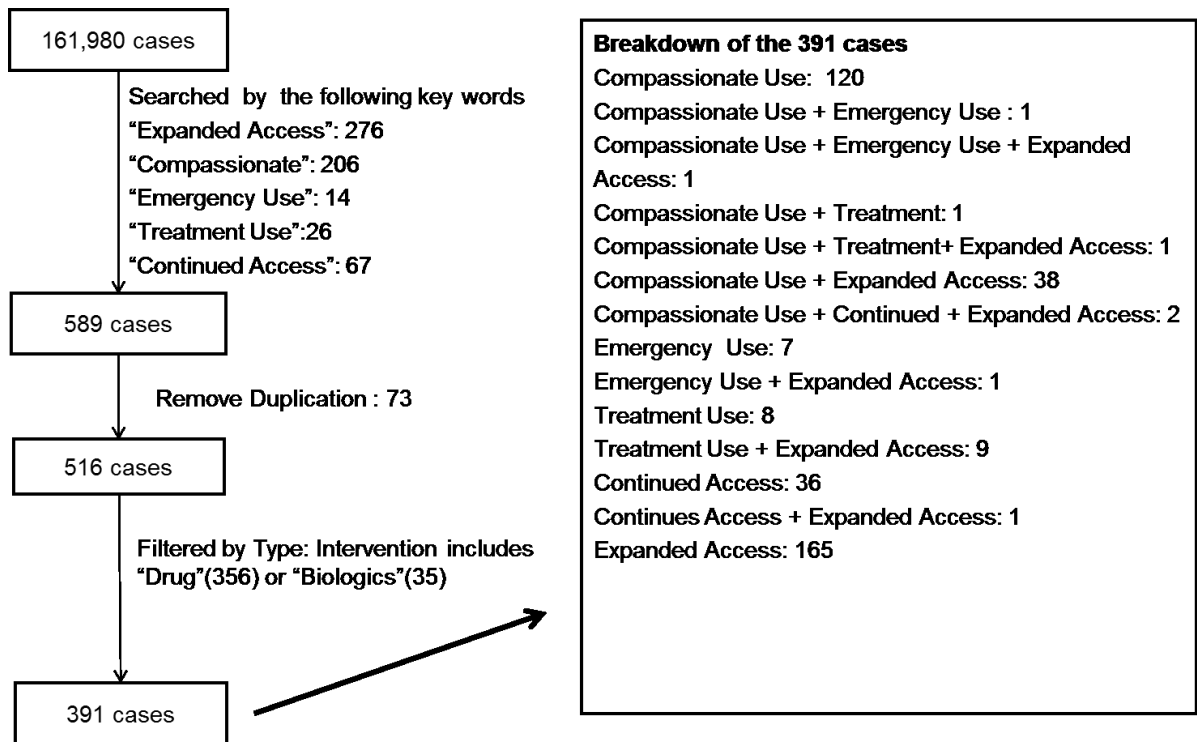


Figure 8 The number of Expanded Access cased in ClinicalTrials.gov for drug and biologics

Source: <https://clinicaltrials.gov/>

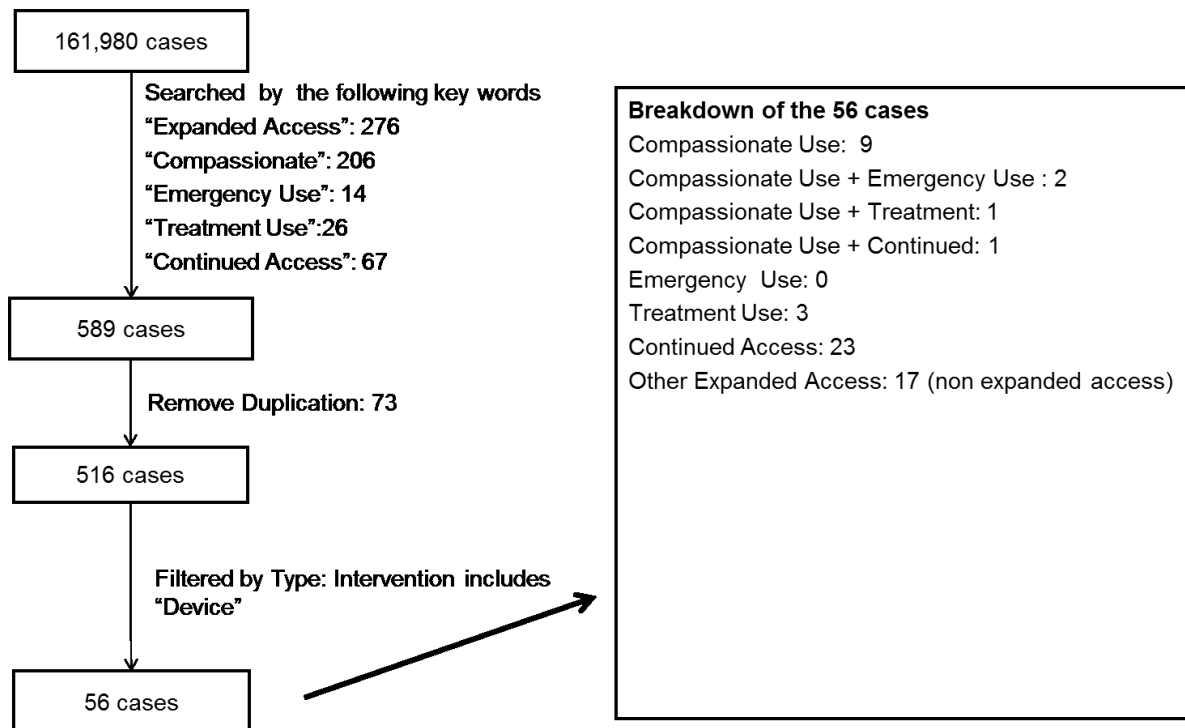


Figure 9 The number of Expanded Access cased in ClinicalTrials.gov for device

Source: <https://clinicaltrials.gov/>

本研究では医療機器に関して具体的なデータを以下にリストした。医薬品や生物製剤に関しては本研究の範囲には入れず、今後の研究の範囲とした。

まず医療機器に関して ClinicalTrials.gov 内でキーワード“Compassionate Use”で検索した結果を Table 11 に示した。

Table 11 Device:keyword search – “Compassionate Use” (13 cases)

NCT Number	Device	Recruitment	Conditions	Sponsor/Collaborators	Enrollment
NCT00590382	Muscular VSD Occluder	Approved for marketing	Muscular Ventricular Septal Defects VSD	AGA Medical Corporation	
NCT01776450	Incras AAA Stent Graft System	Available	Abdominal Aortic Aneurysm	Cordis Corporation	
NCT01050959	Bion Occipital Nerve Stimulation (ONS)	Completed	Chronic, Medically Refractory Headache	Boston Scientific Corporation	11
NCT00196092	Zenith AAA Endovascular Graft Clinical Study	Completed	Abdominal Aortic Aneurysm	Cook	819
NCT00231244	CYPHER Sirolimus-Eluting Coronary Stent	Completed	Coronary Artery Disease	Cordis Corporation	252
NCT00832273	ELAD (bio-artificial liver therapy)	No longer available	Liver Failure	Vital Therapies, Inc.	
NCT01000012	The Becker Expander/Breast Implant	No longer available	Breast Reconstruction	Mentor Worldwide, LLC	
NCT00805337	Intrabuccally-administered amplitude-modulated RFEM	No longer available	Cancer	Pasche, Boris, M.D.	
NCT00583583	AMPLATZER Duct Occluder	No longer available	Patent Ductus Arteriosus	AGA Medical Corporation	
NCT00604643	TALENT Aortic Cuff Abdominal Stent Graft	No longer available	Abdominal Aortic Aneurysms	Medtronic Endovascular	
NCT00812708	Morcher Artificial Iris Devices	Recruiting	Aniridia	University of California, Los Angeles	70
NCT00314002	Mechanical Thrombectomy	Terminated	Pulmonary Embolism	Straub Medical AG	50
NCT00288964	Hattler Respiratory Assist Catheter	Withdrawn	Emphysema Acute Respiratory Distress Syndrome Chronic Obstructive Pulmonary Disease Asthma Respiratory Insufficiency	Alung Technologies	20

Source: <https://clinicaltrials.gov/>

次に医療機器に関して ClinicalTrials.gov 内でキーワード “Treatment Use” で検索した結果を Table 12 に表に示した。

Table 12 Device:keyword search “Treatment Use” (3 cases)

NCT Number	Device	Recruitment	Conditions	Sponsor/Collaborators	Enrollment
NCT01824160	Pulmonary Artery Repair With Covered Stents	Recruiting	Pulmonary Stenosis Pulmonary Regurgitation Tetralogy of Fallot	Johns Hopkins University Richard E. Ringel Medtronic	50
NCT01860612	Artificial Iris (CustomFlex)	Recruiting	Full Aniridia Partial Aniridia	Clinical Research Consultants, Inc. HumanOptics AG	300
NCT00721149	NAVISTAR THERMOCOOL Catheter for the Radiofrequency Ablation	Terminated	Heart Diseases Arrhythmia Atrial Fibrillation	Biosense Webster, Inc.	10

Source: <https://clinicaltrials.gov/>

次に医療機器に関して ClinicalTrials.gov 内でキーワード “Continued Access” で検索した結果を Table 13 に示した。

Table 13 Device:keyword search “Continued Access” (23 cases)

NCT Number	Device	Recruitment	Conditions	Sponsor/Collaborators	Enrollment
NCT00209274	Percutaneous Mitral Valve Repair System	Active, not recruiting	Mitral Valve Insufficiency Mitral Valve Regurgitation Mitral Valve Incompetence Mitral Regurgitation Mitral Insufficiency	Evalve	1317
NCT01182441	WATCHMAN LAA Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy	Active, not recruiting	Atrial Fibrillation Stroke	Boston Scientific Corporation	475
NCT01628159	Moxy Drug Coated Balloon	Active, not recruiting	Peripheral Artery Disease	Lutonix, Inc. C. R. Bard	975

(Continued on next page)

**Table 13 Device:keywordd search “Continued Access” (23 cases)
(Continued from previous page)**

NCT Number	Device	Recruitment	Conditions	Sponsor/Collaborators	Enrollment
NCT00889681	Arctic Front Cardiac Cryoablation System	Active, not recruiting	Atrial Fibrillation	Medtronic Atrial Fibrillation Solutions Medtronic	80
NCT00846846	Endeavor Zotarolimus Eluting Coronary Stent System	Active, not recruiting	Coronary Artery Disease, Autosomal Dominant, 1	Medtronic Vascular	1000
NCT00948948	Silicone Gel-Filled Mammary Prosthesis	Approved for marketing	Breast Reconstruction	Mentor Worldwide, LLC	
NCT00528320	Ovatio CRT Implantable Cardioverter-defibrillator (ICD) System	Approved for marketing	Congestive Heart Failure (CHF)	ELA Medical, Inc.	
NCT00811525	Mentor Siltex contour Profile Gel Mammary Prosthe	Approved for marketing	Breast Augmentation Breast Reconstruction Breast Revision	Mentor Worldwide, LLC	
NCT01242891	EXCOR Pediatric Ventricular Assist Device	Approved for marketing	Heart Failure Cardiomyopathies	Berlin Heart, Inc	
NCT00295217	MR Guided Focused Ultrasound Surgery in the Treatment of Uterine Fibroids: Software V4.2 Validation - ExAblate 2000	Completed	Uterine Fibroids Uterine Leiomyomas	InSightec	15
NCT00764504	Reverse Shoulder Prosthesis	Completed	Rotator Cuff Arthropathy Failed Total Shoulder Failed Hemi-arthroplasty	Encore Medical, L.P.	516
NCT00991120	Chronicle Implantable Hemodynamic Monitor (IHM) System, Chronicle Implantable Cardioverter Defibrillator	Enrolling by invitation	Heart Failure	Medtronic Cardiac Rhythm Disease Management	300
NCT01853605	Anatomically shaped silicone gel-filled breast implants	Enrolling by invitation	Breast Augmentation Breast Reconstruction Breast Implant Revision	Allergan Medical	1000
NCT01317082	Acupressure	No longer available	Nausea Vomiting	Therapeutics: 101 Inc.	
NCT01626781	Mapisal Versus an Urea Hand-foot Cream as Prophylaxis for Capecitabine-induced Hand-foot Syndrome	No longer available	the Treatment Hand-foot Syndrome Patients With Gastrointestinal Tumors or Breast Cancer, Who Are Treated With Capecitabine	AIO-Studien-gGmbH	

(Continued on next page)

**Table 13 Device:keyword search “Continued Access” (23 cases)
(Continued from previous page)**

NCT Number	Device	Recruitment	Conditions	Sponsor/Collaborators	Enrollment
NCT01931956	MitraClip System	No longer available	Mitral Valve Insufficiency Mitral Valve Regurgitation Mitral Valve Incompetence Mitral Regurgitation Mitral Insufficiency	Evalve	
NCT01288586	Scandinavian Total Ankle Replacement System (STAR Ankle)	Recruiting	Primary Arthrosis	Small Bone Innovations, Inc.	125
NCT01531374	Medtronic CoreValve System Transcatheter Aortic	Recruiting	Severe Aortic Stenosis	Medtronic Cardiovascular	4500
NCT01760291	WATCHMAN LAA Closure Technology	Recruiting	Atrial Fibrillation	Boston Scientific Corporation	1500
NCT01639495	THERMOCOOL SMARTTOUCH	Recruiting	Drug Refractory Symptomatic Paroxysmal Atrial Fibrillation	Biosense Webster, Inc.	148
NCT00374413	Kineflex/C Artificial Disc System to Treat Cervical Degenerative Disc Disease (DDD)	Terminated	Degenerative Disc Disease (DDD)	SpinalMotion	343
NCT00292292	Kineflex Artificial Disc System to Treat Degenerative Disc Disease (DDD)	Terminated	Degenerative Disc Disease	SpinalMotion	514
NCT01286870	Mentor Becker 25 Expander/Breast Implant	Terminated	Breast Reconstruction	Mentor Worldwide, LLC	11

Source: <https://clinicaltrials.gov/>

次に医薬品に関して、FDA の承認実績件数と ClinicalTrials.gov の登録件数との比較を Table 14 示した。方法でも述べたが、医療機器に関するデータは公開されていなかった。

Table 14 Comparison between the number of approved cases by FDA and the number of cases registered in ClinicalTrials.gov (Drug)

Expanded Access INDs	FY2010 Oct 13, 2009 - Oct 12, 2010	FY2011 Oct 13, 2010 - Oct 12, 2011	FY2012 Oct 1, 2011 - Sep 30, 2012	FY2013 Oct 1, 2012 - Sep 30, 2013
Single Patient Emergency INDs/Protocols Total	500	445	287	315
Single Patient INDs/Protocols Total	500	741	617	612
Intermediate Size INDs/Protocols Total	7	1	22	35
Treatment INDs/Protocols Total	7	12	10	12
Total Number of Expanded Access INDs and Protocols	1014	1199	936	974
#Cases registered in ClinicalTrials.gov	161			

Source: <https://clinicaltrials.gov/>

次に ClinicalTrials.gov 内拡大アクセスプログラム案件の中で、プログラム完了ステータスになっている全案件 109 件中で結果が登録されている件数と結果が登録されていない件数の Table 15 に示した。

Table 15 The number of Expanded Access cases which completed

Status	Biologics	Device	Drug	Total
Has Results	2	2	21	25
No Results Available	6	4	74	84
Total	8	6	95	109

Source: <https://clinicaltrials.gov/>

3.3.4 未承認品使用データに言及している FDA 承認関連報告書件数

次に FDA のデータベースから、拡大アクセスプログラムまたはコンパッション・ユースについて言及している製品とその承認関連報告書 (PRESCRIBING INFORMATION や Summary of Safety and Effectiveness など) を Table 16 に示した。

Table 16 Products in which compassionate use data are employed in their evaluation reports

製品名	キーワードが言及されている報告書
キーワード “Expanded Access” or “Compassionate Use”	
EXCOR® Pediatric Ventricular Assist Device (EXCOR)	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/h100004b.pdf
IBV® Valve System	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf6/H060002b.pdf
Cormet Hip Resurfacing System	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf5/P050016b.pdf
CardioWest temporary Total Artificial Heart (TAH-t)	http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/04/oct04/102704/04m-0471-aav0001-03-SSSED-vol1.pdf
Medtronic AT500™ DDDR Pacing System (Model AT501)	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P980035S013b.pdf
Pipeline™ Embolization Device	http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/NeurologicalDevicesPanel/UCM247165.pdf
Barostim neo® Legacy System	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/H130007b.pdf
NexGen® LPS-Flex Mobile and LPS-Mobile Bearing Knee Systems	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf6/P060037b.pdf
Enterra™ Therapy System	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/H990014b.pdf
Howmedica Osteonics® ABC System and Trident™ System	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P000013b.pdf
NeuRx DPS™, Diaphragm Pacing System	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/H100006b.pdf
XVIVO Perfusion System (XPSTM) with STEEN Solution™ Perfusate	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf12/H120003b.pdf
キーワード “Treatment IDE”	
DERMAGRAFT®	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P000036b.pdf
キーワード “Emergency Use”	
HeartWare® Ventricular Assist System	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100047b.pdf
GORE® TAG® Thoracic Endoprosthesis	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf4/P040043S040b.pdf
Chilli® Cooled Ablation System	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P980003b.pdf
Revo MRITM SureScan™ Pacing System	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf9/P090013b.pdf
キーワード “Continues Access”	
Sientra Silicone Gel Breast Implants	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf7/p070004b.pdf
Scandinavian Total Ankle Replacement System (STAR Ankle)	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf5/P050050b.pdf

Table 16 Products in which compassionate use data are employed in their evaluation reports (Continued from previous page)

製品名	キーワードが言及されている報告書
Thoratec HeartMate® II Left Ventricular Assist System (LVAS)	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf6/p060040b.Pdf
MitraClip® Clip Delivery System	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100009b.pdf
Arctic Front® Cardiac CryoAblation Catheter (Models 2AF232 and 2AF282) Freezor® MAX Cardiac CryoAblation Catheter (Models 239F3 and 239F5) CryoConsole (Model 106A2) Manual Retraction Kit (Model 20MRK)	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100010b.pdf
Thoratec HeartMate® 11 Left Ventricular Assist System (LVAS)	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf6/P060040S005b.pdf
PRESTIGE® LP Cervical Disc	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf9/P090029b.pdf
GORE® TAG® Thoracic Endoprosthesis	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf4/P040043S040b.pdf
ProDisc™-C Total Disc Replacement	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf7/P070001b.pdf
MemoryShape™ Breast Implants	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf6/P060028b.pdf
PRESTIGE® Cervical Disc System	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf6/P060018b.pdf
Natrelle® 410 Highly Cohesive Anatomically Shaped Silicone-Filled Breast Implants	http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf4/P040046b.pdf
キーワード EMA EPAR “Compassionate Use”	
HEMANGIOL	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002621/WC500166912.pdf
Daklinza	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003768/WC500172849.pdf
Defitelio	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002393/WC500153152.pdf
Para-aminosalicylic acid Lucane	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002709/WC500166373.pdf
Elelyso	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002250/WC500135112.pdf
Orphacol	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001250/WC500131542.pdf
キーワード “http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs” “compassionate”	
DIFLUCAN®	http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/019949s0511bl.pdf
AmBisome	http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050740s0211bl.pdf
APTIVUS.	http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021814s0111bl.pdf
Myalept	http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125390Orig1s000MedR.pdf
HEMANGEOL.	http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205410s0001bl.pdf
ZYVOX® (linezolid)	http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021130s032,021131s026,021132s0311bl.pdf
TRASYLOL®	http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM142741.pdf

(Continued on next page)

3.3.5 CHMP コンパッションネート・ユース オピニオンリスト

次に CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) によるオピニオンの対象となった製品の一覧を Table 17 に示した。CHMP オピニオンとは、CHMP が加盟国に対してコンパッションネート・ユースの使用条件、配布条件、対象となる患者に関する意見書のことである。[46] Table 17 をみると C 型肝炎とインフルエンザの 5 事例のみであり、加盟国からリクエストによりオピニオンが作成されるが、例えばフランスでは個々の患者に適用するノミネイティブ ATU だけで、2014 年に 231 件の事例があった。[47] この数字と比較すると現状 CHMP のオピニオンがあまり活用されていないことがわかる。

Table 17 CHMP compassionate use opinion list (as of Aug 8, 2014)

Name of medicine	Active substance	Disease	Member State	Company	Status
Ledipasvir/Sofosbuvir	ledipasvir, sofosbuvir	hepatitis C genotype 1	Ireland	Gilead Sciences Limited	Ongoing
Daclatasvir	daclatasvir	hepatitis C genotype 1	Sweden	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	Ongoing
Sofosbuvir Gilead	Sofosbuvir	hepatitis C genotype 1	Sweden	Gilead Sciences International Ltd	Ongoing
IV Zanamivir	Zanamivir	Pandemic A(H1N1)v	Sweden	GlaxoSmithKline R&D Limited	Ongoing
Tamiflu IV	Oseltamivir phosphate	Pandemic (H1N1)	Finland	F.Hoffmann-La Roche Ltd	Closed

Source:http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000293.jsp

3.4 考察

3.4.1 FDA 拡大アクセスプログラムの申請数・承認数

Table 9 に医薬品、Table 10 に生物製剤の FDA 拡大アクセスプログラムの申請数・承認数の表を示した。医療機器に関しては同様のデータが提供されていなかった。医薬品の申請数、承認数を比較すると、例えば 2013 年度は合計 977 件の申請に対し 974 件が承認された（承認率 99.7%）。また生物製剤に関しても 2013 年度は合計 236 件の申請に対して 226 件承認されている（承認率 95.8）。両者とも高い承認率であるが、この数字には FDA へ申請する前に、企業が患者のリクエストを拒否している案件が含まれていない。[48] 拡大アクセスプログラム申請の全体の状況を把握するために、FDA もプロセスを改善する必要がある。

3.4.2 FDA expanded access report と ClinicalTrials.gov データとの比較

2014 年 2 月 28 日の ClinicalTrials.gov データ全 161,980 件から、Expanded Access 及び Compassionate Use に関係する臨床試験のデータをキーワード (Expanded Access, Compassionate Use, Emergency Use, Treatment Use, Continued Access) をもとに抽出した。重複したデータを除くと、全 516 件のデータが得られ、それらは当該データベースに設けられた Type をもとに、391 件が Drug 及び Biologics (Figure 8)、Device が 56 件 (Figure 9) に分けられた。

Figure 4 は、FDA のサイトから得られた 2010 から 2013 年に行われた Expanded Access Program の実施件数に関するデータである。毎年 936 から 1199 件の Expanded Access が申請されている。この数字は IND/Protocol の申請単位の数字であり、実際にプログラムを利用して未承認医薬品を使用した患者の数はこの数字より多い。(Intermediate size IND/Protocol と Treatment IND/Protocol の enrollment 数に依存する) ClinicalTrials.gov のデータを見ると 1999 年から 2014 年 2 月までに全 356 件の事例がある。(Figure 8 の Drug 件数)

これらの数字の比較により、拡大アクセスプログラムの症例があまり当データベースに入力されていないことがわかる。(参考 FDA のデータ 2009 年 10 月から 2013 年 9 月までのデータであり、この期間の ClinicalTrials.gov 内の事例は計 161 件であった。) (Table 14) FDA は ClinicalTrials.gov やサーチエンジン等を使用してアクセス可能な臨床試験または未承認品使用による治療法を探すように推奨している。[49]未承認品の使用状況を把握するために、また患者がど

の未承認品にアクセス可能かを知るために ClinicalTrials.gov の未承認品使用に関するデータ登録が促進されることが望まれる。ClinicalTrials.gov データベースを活用し、プログラム参加要件を明確にし、また製薬会社による拒否理由などが開示されるようなオープンかつ透明性のあるプロセスを作り上げることが、米国拡大アクセスプログラムの信頼を高めることと同時に、患者の未承認品使用のアクセス向上につながるものと考えられる。

3.4.3 登録されているデータの質について（医療機器の事例）

Figure 9 に示したように、医療機器に関する拡大アクセスプログラム（Expanded Access Program）のケース 56 件に関して深く見ていくと、56 件中 13 件がキーワード“Compassionate Use”を含んだケースである。

13 件中 6 件に関しては Enrollment の数が入力されており、それらは 11 件から 819 件の範囲にある。拡大アクセスプログラムの一制度である Compassionate Use は、個人を対象にした制度であり、819 件は数字として大きすぎる。ここでは、“Compassionate Use”というキーワードを、狭義の Expanded Access Program の一制度として使用したのではなく、人道的救済という意味での広義で当キーワードが使用されたと推測される。また、拡大アクセスプログラムと人道的機器の適用免除 Humanitarian Device Exemption (HDE) と混合しているケースも含まれていた。2 章で述べたように、米国では、複数の未承認品使用の制度が存在し、それぞれ使用するための要求事項等が異なる。今後データベースの質を向上する上で、一体どの制度が使われたかを明確にすることが、未承認品使用制度全体の使用状況を把握することができ、制度全体の改善につながるものと思われる。また、当該データベース内の Study 結果の有無に関して調査すると、上記キーワードで抽出した医薬品（Drugs）、生物製剤（Biologics）、医療機器（Device）の全 447 件の内 Study が完了ステータスのものが 109 件あり、その中で結果が入力されているものはわずか 25 件であった。（Table 15）このデータからもデータ入力の質の向上が求められることがわかる。

本研究では、医療機器のみを対象に調査した。今後医薬品・生物製剤に対しても同様の調査が必要である。

3.4.4 未承認品使用データに言及している FDA 承認関連報告書件数

Table 16 を見ると、医療機器、医薬品ともに複数の承認関連報告書のなかで、

未承認品使用データが言及されていることがわかる。例えば、EXCOR®Pediatric Ventricular Assist Device を例にとると、本製品は補助人工心臓であるが、重篤な有害事象（Serious Adverse Event）に関する報告の中に、緊急使用（Emergency Use）、コンパッションエート・ユース（Compassionate Use）、そして継続アクセス（Continued Access）の有害事象も含んでいる。[43]

3.5 小括

米国や欧米では、制定されている拡大アクセスプログラム、コンパッションエート・ユース制度の下、様々な未承認品の使用が行われている。しかし、米国の ClinicalTrials.gov データベースに関しては、アクセス可能な未承認品の情報についてデータの不備や入力内容が間違いと思われる事例多く見受けられた。未承認品へのアクセスを希望している患者に必要な情報を提供できるような透明性のある情報公開方法が求められる。

第4章 結論（日本にあるべき未承認品使用制度の提言）

4.1 本研究の成果

本研究では、新しい未承認品使用制度設計の参考となる、米国、欧州の医薬品、医療機器、生物製剤に関する未承認品使用制度の情報をまとめた。また関連する制度も調査した。また、欧米の実際の実績データを調査することにより、運用上の問題を明らかにした。

4.2 日本の未承認品使用関連制度

本研究の第1章で述べたように、2015年12月時点で、日本では未承認品の人道的臨床使用制度がない。日本の未承認品使用制度として、現在臨床研究の一部として実施されている先進医療B、また今後導入が予定されている患者申出療養及び人道的見地からの治験の概要について Table 18 及び以下に示した。

Table 18 Overview of mechanism for use of Japan unapproved product

	先進医療 B	患者申出療養	人道的見地からの治験
制度の枠組み	臨床研究 評価療養	臨床研究 評価療養	治験
関連法令	臨床研究に関する倫理 指針	臨床研究に関する倫理 指針	GCP 省令
対象未承認品群	医薬品・医療機器等	医薬品・医療機器	医薬品のみ
目的・対象	先進医療会議が審査した実施計画の対象の患者に対する医療 ※国が個別に認めた医療機関が届出（認められた療養は告示に規定）	先進医療の対象にならないが、一定の安全性・有効性が確認された医療 ① 先進医療の実施計画（適格基準）対象外の患者に対する療養（高齢者や、病期の進んだ患者、合併症を有する患者等） ② 先進医療として実施されていない療養（一部の国内未承認・海外承認医薬品等の使用や、実施計画作成が進まなかった技術等）	生命に重大な影響がある重篤な疾患であって、既存の治療法に有効なものが存在しない未承認又は適応 外の治療薬を対象とする。

4.2.1 先進医療 B

先進医療に関する基本的な考え方について以下に示す。[50]

（引用：厚生労働省- 先進医療の概要について：

http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iryohoken/sensiniryo/index.html）

先進医療に係る基本的な考え方

先進医療については、平成 16 年 12 月の厚生労働大臣と内閣府特命担当大臣（規制 改革、産業再生機構、行政改革担当、構造改革特区・地域再生担当）との基本的合 意に基づき、国民の安全性を確保し、患者負担の増大を防止するといった観点を踏 まえつつ、国民の選択肢を広げ、利便性を向上するという観点から、以下について、安全性、有効性等を確保するために一定の施設基準を設定し、当該施設基準に該当する保険医療機関の届出により、又は安全性、有効性等を確保するために対象となる医療技術ごとに実施医療機関の要件を設定し、当該要件に適合

する保険医療機関の承認により、保険診療との併用を認めることとしている。 1 未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術（2又は3を除く。） 2 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号。以下「医薬品医療機器法」という。）に基づく承認又は認証を受けていない（以下「未承認等」という。）医薬品、医療機器又は再生医療等製品の使用を伴う先進的な医療技術 3 承認又は認証を受けて製造販売されている医薬品、医療機器又は再生医療等製品について承認又は認証事項に含まれない用法・用量、効能・効果又は性能等（以下「適応外」という。）を目的とした使用を伴う先進的な医療技術 また、先進医療は、厚生労働大臣の定める評価療養及び選定療養（平成18年厚生労働省告示第495号）第1条第1号において、健康保険法（大正11年法律第70号）第63条第2項第3号に掲げる評価療養とされ、将来的な保険導入のための評価を行うものとして位置付けられており、実施保険医療機関から定期的に報告を求めることとしている。

先進医療 A 及び B の定義は以下の通りである。[51]

（引用：平成24年10月24日第1回先進医療技術審査部会資料 1-3 page1 先進医療制度の概要：

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000021723-att/2r9852000002177h.pdf>）

- 先進医療 A

- 1 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術（4に掲げるものを除く）

- 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの（1）未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術（2）未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術

- 先進医療 B

- 3 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術（2に掲げるものを除く。）

- 4 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等につ

いて特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療 B とは、未承認品の使用または適応外使用を伴う医療技術、また未承認品を伴わないが重点的な観察・評価を要するものである。2015 年 12 月 1 日時点で、先進医療 B が適用される治療法の数 は Table 19 記載の 46 種類である。[52]

先進医療 B は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」下の、「臨床研究」の枠内で「実施計画」を策定し、未承認品を使用する方法であり、人道的臨床使用のコンパッション・ユースとは目的が異なる。[53] Table 19 を見ると、がんワクチン（番号 10）、NKT（ナチュラルキラー T）細胞（番号 22, 30, 48） $\gamma\delta$ T 細胞を用いた免疫療法（番号 24）を除くほとんどケースが、医薬品、医療機器の適応外使用のケースや、未承認品の使用とは関連がない新しい治療法で、先進医療 B によって新しい未承認品の使用が促進されていないことがわかる。

Table 19 List of the Japan advanced medical care B program

番号	先進医療技術名
5	パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びに S-1 内服併用療法 腹膜播種又は進行性胃がん（腹水細胞診又は腹腔洗浄細胞診により遊離がん細胞を認めるものに限る。）
6	経カテーテル大動脈弁植込み術 弁尖の硬化変性に起因する重度大動脈弁狭窄症（慢性維持透析を行っている患者に係るものに限る。）
7	パクリタキセル静脈内投与（一週間に一回投与するものに限る。）及びカルボプラチン腹腔内投与（三週間に一回投与するものに限る。）の併用療法 上皮性卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がん
10	十二種類の腫瘍抗原ペプチドによるテラーメイドのがんワクチン療法 ホルモン不応性再燃前立腺がん（ドセタキセルの投与が困難な者であって、HLA-A*24 が陽性であるものに限る。）
12	経胎盤的抗不整脈薬投与療法 胎児頻脈性不整脈（胎児の心拍数が毎分百八十以上で持続する心房粗動又は上室性頻拍に限る。）
13	低出力体外衝撃波治療法 虚血性心疾患（薬物療法に対して抵抗性を有するものであって、経皮的冠動脈形成術又は冠動脈バイパス手術による治療が困難なものに限る。）

(Continued on next page)

**Table 19 List of the Japan advanced medical care B program
(Continued from previous page)**

番号	先進医療技術名
15	重症低血糖発作を伴うインスリン依存性糖尿病に対する脳死ドナー又は心停止ドナーからの膵島移植 重症低血糖発作を伴うインスリン依存性糖尿病
17	術後のホルモン療法及びS-1内服投与の併用療法 原発性乳がん(エストロゲン受容体が陽性であって、HER2が陰性のものに限る。)
19	急性心筋梗塞に対するエボエチンベータ投与療法 急性心筋梗塞(再灌流療法の成功したものに限る。)
21	培養骨髄細胞移植による骨延長術 骨系統疾患(低身長又は下肢長不等である者に係るものに限る。)
22	NK T細胞を用いた免疫療法 肺がん(小細胞肺がんを除き、切除が困難な進行性のもの又は術後に再発したものであって、化学療法が行われたものに限る。)
23	ペメトレキセド静脈内投与及びシスプラチン静脈内投与の併用療法 肺がん(扁平上皮肺がん及び小細胞肺がんを除き、病理学的見地から完全に切除されたと判断されるものに限る。)
24	ゾレドロン酸誘導γδT細胞を用いた免疫療法 非小細胞肺がん(従来の治療法に抵抗性を有するものに限る。)
26	コレステロール塞栓症に対する血液浄化療法 コレステロール塞栓症
28	重症心不全に対する免疫吸着療法 重症心不全(心抑制性抗心筋自己抗体が陽性であって、従来の治療法に抵抗性を有するものに限る。)
30	NKT細胞を用いた免疫療法 頭頸部扁平上皮がん(診断時のステージがIV期であって、初回治療として計画された一連の治療後の完全奏功の判定から八週間以内の症例(当該期間内に他の治療を実施していないものに限る。))に限る。)
32	C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法 C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変(Child-Pugh分類による点数が七点以上のものであって、従来の治療法(肝移植術を除く。))ではその治療に係る効果が認められないものに限る。)
33	自己口腔粘膜及び羊膜を用いた培養上皮細胞シートの移植術 スティーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡又は熱・化学腐食に起因する難治性の角結膜疾患(角膜上皮幹細胞が疲弊することによる視力障害が生じているもの、角膜上皮が欠損しているもの又は結膜嚢が癒着しているものに限る。)
34	術前のホルモン療法及びゾレドロン酸投与の併用療法 閉経後のホルモン感受性の乳がん(長径が五センチメートル以下であって、リンパ節転移及び遠隔転移しておらず、かつ、エストロゲン受容体が陽性であって、HER2が陰性のものに限る。)
35	経皮的乳がんラジオ波焼灼療法 早期乳がん(長径が一・五センチメートル以下のものに限る。)
36	インターフェロンα皮下投与及びジドブジン経口投与の併用療法 成人T細胞白血病リンパ腫(症候を有するくすぶり型又は予後不良因子を有さない慢性型のものに限る。)

(Continued on next page)

**Table 19 List of the Japan advanced medical care B program
(Continued from previous page)**

番号	先進医療技術名
37	冠動脈又は末梢動脈に対するカテーテル治療におけるリーナルガードを用いた造影剤腎症の発症抑制療法 腎機能障害を有する冠動脈疾患（左室駆出率が三十パーセント以下のものを除く。）又は末梢動脈疾患
38	トレミキシンをを用いた吸着式血液浄化療法 特発性肺線維症（急性増悪の場合に限る。）
39	腹腔鏡下センチネルリンパ節生検 早期胃がん
40	オクトレオチド皮下注射療法 先天性高インスリン血症（生後二週以上十二月未満の患者に係るものであって、ジアゾキサイドの経口投与では、その治療に係る効果が認められないものに限る。）
41	アルテプラゼ静脈内投与による血栓溶解療法 急性脳梗塞（当該疾病の症状の発症時刻が明らかでない場合に限る。）
42	S-1 内服投与、オキサリプラチン静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法 腹膜播種を伴う初発の胃がん
43	放射線照射前に大量メトトレキサート療法を行った後のテモゾロミド内服投与及び放射線治療の併用療法並びにテモゾロミド内服投与の維持療法 初発の中樞神経系原発悪性リンパ腫（病理学的見地からびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫であると確認されたものであって、原発部位が脳、小脳又は脳幹であるものに限る。）
44	FDG を用いたポジトロン断層・コンピューター断層複合撮影による不明熱の診断 不明熱（画像検査、血液検査及び尿検査により診断が困難なものに限る。）
45	FDG を用いたポジトロン断層撮影によるアルツハイマー病の診断 アルツハイマー病
46	全身性エリテマトーデスに対する初回副腎皮質ホルモン治療におけるクロピドグレル硫酸塩、ピタバスタチンカルシウム及びトコフェロール酢酸エステル併用投与の大腿骨頭壊死発症抑制療法 全身性エリテマトーデス（初回の副腎皮質ホルモン治療を行っている者に係るものに限る。）
47	術前の TS-1 内服投与、パクリタキセル静脈内及び腹腔内投与並びに術後のパクリタキセル静脈内及び腹腔内投与の併用療法 根治切除が可能な漿膜浸潤を伴う胃がん（洗浄細胞診により、がん細胞の存在が認められないものに限る。）
48	NKT 細胞を用いた免疫療法 肺がん（小細胞肺がんを除き、ステージが IIA 期、IIB 期又は IIIA 期であって、肉眼による観察及び病理学的見地から完全に切除されたと判断されるものに限る。）
49	ベペルミノゲンペルプラスミドによる血管新生療法 閉塞性動脈硬化症又はビュルガー病（血行再建術及び血管内治療が困難なものであって、フォンタン分類 III 度又は IV 度のものに限る。）

(Continued on next page)

**Table 19 List of the Japan advanced medical care B program
(Continued from previous page)**

番号	先進医療技術名
51	内視鏡下手術用ロボットを用いた腹腔鏡下胃切除術 根治切除が可能な胃がん(ステージⅠ又はⅡであって、内視鏡による検査の所見で内視鏡的胃粘膜切除術の対象とならないと判断されたものに限る。)
52	腹膜偽粘液腫に対する完全減量切除術における術中のマイトマイシンC腹腔内投与及び術後のフルオロウラシル腹腔内投与の併用療法 腹膜偽粘液腫(画像検査により肝転移及びリンパ節転移が認められないものであって、放射線治療を行っていないものに限る。)
53	11C 標識メチオニンを用いたポジトロン断層撮影による再発の診断 頭頸部腫瘍(原発性若しくは転移性脳腫瘍(放射線治療を実施した日から起算して半年以上経過した患者に係るものに限る。))又は上咽頭、頭蓋骨その他脳に近接する臓器に発生する腫瘍(放射線治療を実施した日から起算して半年以上経過した患者に係るものに限る。))であり、かつ、再発が疑われるものに限る。)
54	術前の S-1 内服投与、シスプラチン静脈内投与及びトラスツズマブ静脈内投与の併用療法 切除が可能な高度リンパ節転移を伴う胃がん(HER2 が陽性のものに限る。)
55	上肢カッティングガイド及び上肢カスタムメイドプレートを用いた上肢骨変形矯正術 骨端線障害若しくは先天奇形に起因する上肢骨(長管骨に限る。以下この号において同じ。))の変形又は上肢骨の変形治療骨折(一上肢に二以上の骨変形を有する者に係るものを除く。)
56	リツキシマブ点滴注射後におけるミコフェノール酸モフェチル経口投与による寛解維持療法 特発性ネフローゼ症候群(当該疾病の症状が発症した時点における年齢が十八歳未満の患者に係るものであって、難治性頻回再発型又はステロイド依存性のものに限る。)
57	内視鏡下手術用ロボットを用いた内視鏡下咽喉頭切除術 中咽頭がん、下咽頭がん又は喉頭がん(TNM 分類が Tis、T1 又は T2、NO 及び MO である患者に係るものに限る。)
58	ステロイドパルス療法及びリツキシマブ静脈内投与の併用療法 特発性ネフローゼ症候群(当該疾病の症状が発症した時点における年齢が十八歳未満の患者に係るものであって、難治性ステロイド抵抗性のものに限る。)
59	カペシタビン内服投与、シスプラチン静脈内投与及びドセタキセル腹腔内投与の併用療法 腹膜播種を伴う初発の胃がん
60	周術期カルペリチド静脈内投与による再発抑制療法 非小細胞肺がん(CT 撮影により非浸潤がんと診断されたものを除く。)
61	コラーゲン半月板補填材を用いた半月板修復療法 半月板損傷(関節鏡検査により半月板の欠損を有すると診断された患者に係るものに限る。)
62	LDL アフェレシス療法 閉塞性動脈硬化症(薬物療法に抵抗性を有するものであり、かつ、血行再建術及び血管内治療が困難なものであって、フォンタン分類 IIB 度以上のものに限る。)

Source: <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryoyo/kikan02.html>[52]

4.2.2 患者申出療養制度

日本では2016年4月に患者申出療養制度を施行予定である。患者申出療養の概要を以下 Figure 10 と Figure 11 に示す。[5] 保険外併用療養費制度の中に、新たな仕組みとして困難な病気と闘う患者からの申出を起点として、国内未承認医薬品等の使用や国内承認済みの医薬品等の適応外使用などを迅速に保険外併用療養として使用できる仕組みとし、患者の治療の選択肢を拡大するのが目的である。

制度運用の流れとしては2つのパターンがある。(Figure 10)

①患者申出療養として、はじめての治療を実施する場合

1. 大学病院など質の高い臨床研究をしている臨床研究中核病院、または患者申出療養に対応できる特定機能病院に、かかりつけ医と相談しながら、患者自らが受けたい治療について申し出る。
2. 臨床研究中核病院または特定機能病院が、患者申出療養として実施可能かどうか判断して、治療の実施計画、安全性・有効性を証明できる論文などとともに、患者の申し出であることを示す書類と添付して国に申請する。
3. 国は、「患者申出療養に関する会議（仮称）」で、安全性・有効性、実施計画の妥当性などを確認し、患者から申請があつてから原則6週間で実施可能かどうかを判断する。対象となった治療や実施施設をホームページで公開する。
4. 治療は、申し出をした臨床研究中核病院または特定機能病院で行う。ただし、最初に患者のかかりつけの医療機関を協力医療機関として申請しておく、かかりつけ医でも治療が受けられる。

②患者申出療養として、前例のある治療を他の医療機関が実施する場合

1. 患者は、かかりつけ医などと相談しながら、臨床研究中核病院や特定機能病院のほか、地元にある身近な医療機関（かかりつけ医も含む）に申し出を行う。身近な医療機関で対応できない場合は、対応可能な医療機関を紹介する。
2. 患者からの申し出を受けた身近な医療機関は、患者からの申し出があつたことを証明する書類を、すでにその治療を実施している臨床研究中核病院などに申請する。
3. 臨床研究中核病院などは、患者の身近な医療機関の実施態勢を個別に審査し、申請から原則2週間で実施可能かどうかを判断する。
4. 治療は身近な医療機関で行う。

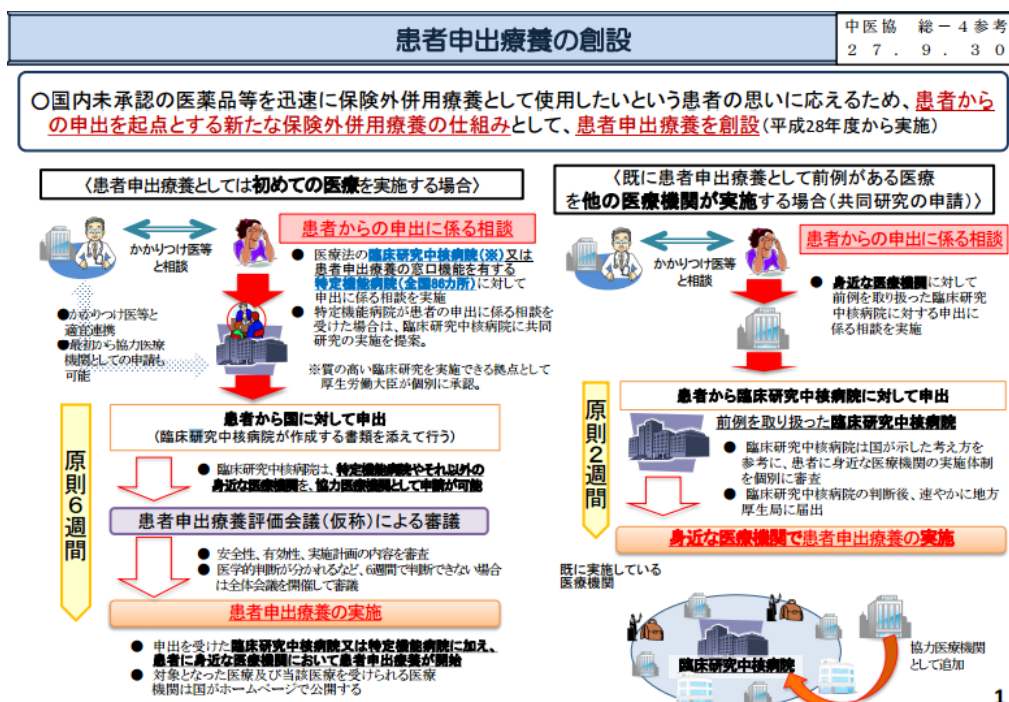


Figure 10 Overview of the patient-requested cure system (kanja moushide ryoyouyu)

Source:<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000098763.pdf>

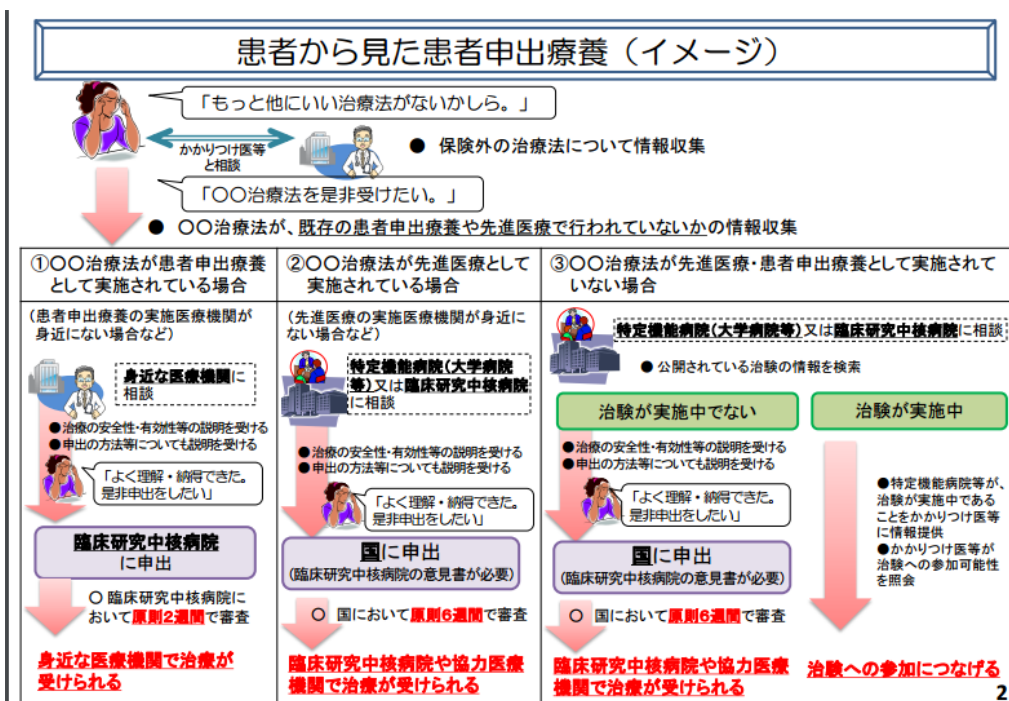


Figure 11 Kanja moushide ryoyouyu from patients perspective

Source:<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000098763.pdf>

患者申出療養制度の問題点

当該制度についてはいろいろな問題点・懸念点が指摘されている。以下が一般社団法人日本難病・疾病団体から提出された意見（要望、質問等）の一部である。[54] 重要な意見の要点をまとめた。

- 1) 患者申出療養の普及により、保険外併用療養費（混合診療）が拡大しまい患者の負担が増えてしまうおそれがある。（現行の先進医療でも 1 件あたりの平均患者負担は 80 万円を超えている）
- 2) 科学的根拠のない特殊な医療を助長してしまうおそれがある。
- 3) 患者申出療養制度の導入によって、先進医療の迅速な薬事承認、保険収載がすすむとする理由が不透明
- 4) 医師等の誘導でなく「患者の申出が担保されることが必要。そのためインフォームドコンセント（患者の同意）を医療現場で徹底することが施行の前提であることを明示して欲しい。
- 5) 申請から 6 週間で安全性、有効性が確認することができるのか疑問
- 6) 臨床中核病院等の相談の応需体制充実させて欲しい。
- 7) 患者申出療養に関する会議を設置して、申請事案の報告・承認だけでなく、事後検証も行う必要がある
- 8) 重篤な医療事故や医療過誤などの有害事象が起こった場合には保障方法について明確にして欲しい

4.2.3 人道的見地からの治験

2015 年 10 月現在の本制度の骨子の要約は以下の通りである。[6]

① 制度の対象範囲

原則として、未承認薬の投与によるベネフィットの蓋然性が高いと考えられる新薬の国内開発の最終段階である治験（通常、効能・効果及び用法・用量が一連の開発を通じて設定された後に実施される有効性や安全性の検証を目的とした治験〔以下、「主たる治験」〕の実施後あるいは実施中（組入れ終了後）に実施する。新薬の提供が阻害されることがないように、主たる治験の実施（医薬品の実用化）に悪影響を及ぼさないことを前提とする。原則として生命に重大な影響がある重篤な疾患であって、既存の治療法に有効なものが存在しない未承認又は適応外の治療薬を対象とする。

② 法的位置づけ

治験の枠内で実施する。主たる治験のプロトコルを基に、安全性に主眼を置いた、プラセボ群を置かない実薬単群非盲検試験（以下、「拡大治験」）を基本とする。

③ 制度の運用の流れ

実施中の主たる治験の情報を当面、公的機関の HP に公開する。主たる治験に参加を希望する患者は主治医を通じて主たる治験実施企業に照会する。主治医と主たる治験の実施医療機関の治験責任医師との間で組入の可能性等を検討する。

拡大治験の実施を希望する場合には、主たる治験の実施企業において当該制度の該当性等を検討し、理由を添えて要望者（主治医）に回答する。

④ 治験実施計画書（プロトコル） 拡大治験には、1) 主たる治験の組入対象患者は網羅する。2) 主たる治験に組み入れられない患者（年齢、BMI、臨床検査値等）について、安全性の観点から許容される範囲まで拡大する。＜要望される可能性が高い治療薬の例＞ 米国で Intermediate IND 又は Treatment IND を実施済み又は実施中（予定を含む）の品目、先駆け審査希望品目、希少疾病用医薬品指 定品目、未承認薬検討会議で開発要請された品目

⑤ 治験実施施設 拡大治験実施者の負担軽減、リスク管理の効率化、迅速な実施の可能性等を考慮して、原則として主たる治験の実施施設で行う。

⑥ 経費負担 治験薬の経費 治験薬の経費については、妥当な範囲で患者負担とすることも可とする。ただし、患者負担とする場合には、企業の一定の考え方に基づいて算定し、説明同意文書に記載すると共にその額と考え方を公開する。

⑦ 負担軽減費・補償について 負担軽減費については、通常の治験ではなく、患者のために実施するものであるため、負担軽減費は支給しない（最終的には企業が決定）。補償については、治験として可能な範囲で適切な補償措置を講じること。また、同一プロトコル（治験実施計画書）において、組入時の症状の軽重等の違いにより被験者の補償内容に差異が生じないようにすること。

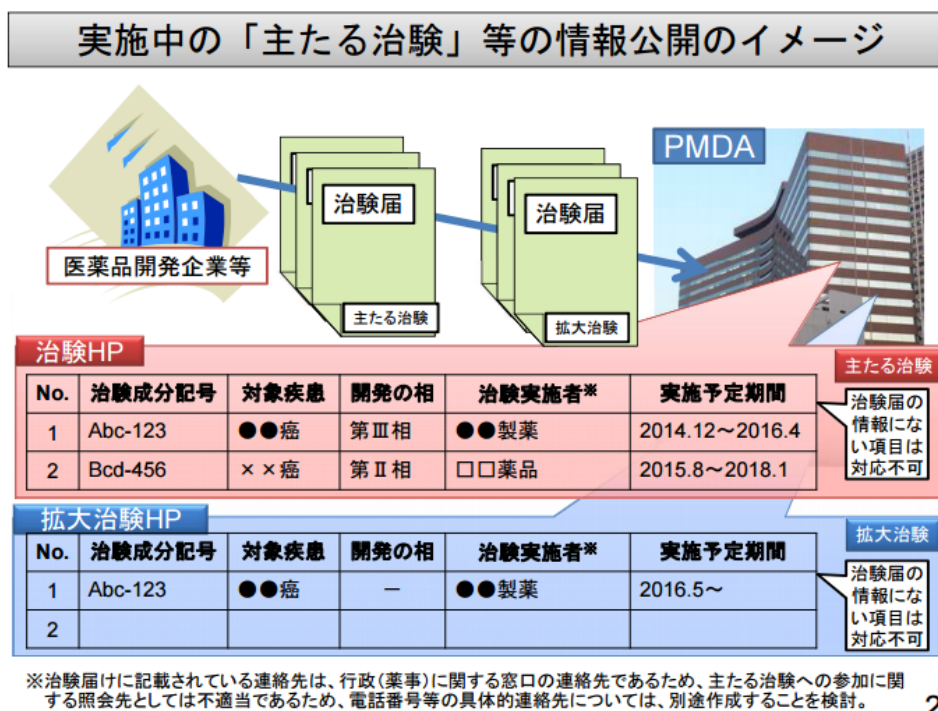
⑧ 拡大治験の実施期間 原則として、当該医薬品が承認された場合、不承認と

された場合、有効性が認められないとして申請が取下げられた場合 あるいは開発が中止された場合には、その時点で終了するものとする。

⑨申請後の取扱等 治験であるため、安全性を評価する観点から承認審査のプロセスにおいて PMDA の審査部からの指示に基づき、実施状況を集計し報告。

⑩拡大治験における規制緩和（想定される GCP 改正事項） 被験者の安全を確保しつつ、人道的見地から実施される治験における実施者の負担を軽減するために、GCP 規定の緩和措置を講じる。「人道的見地から実施される治験」を定義に追加、治験薬の表示の義務の減免、治験薬の販売名等の記載を被覆等の措置の減免 既承認医薬品の市場流通品の治験薬としての転用の特例 被験者が負担する額がある場合の治験の費用の負担について、患者への説明文書に追加する。

次に、人道的見地からの治験に関する情報公開のイメージを Figure 12 に示す。



2

Figure 12 Japan compassionate use program – how to disclose information

Source: <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000097784.pdf>

また、人道的見地からの治験に関するホームページ掲載から治験への流れを以下に示す。(Figure 13)

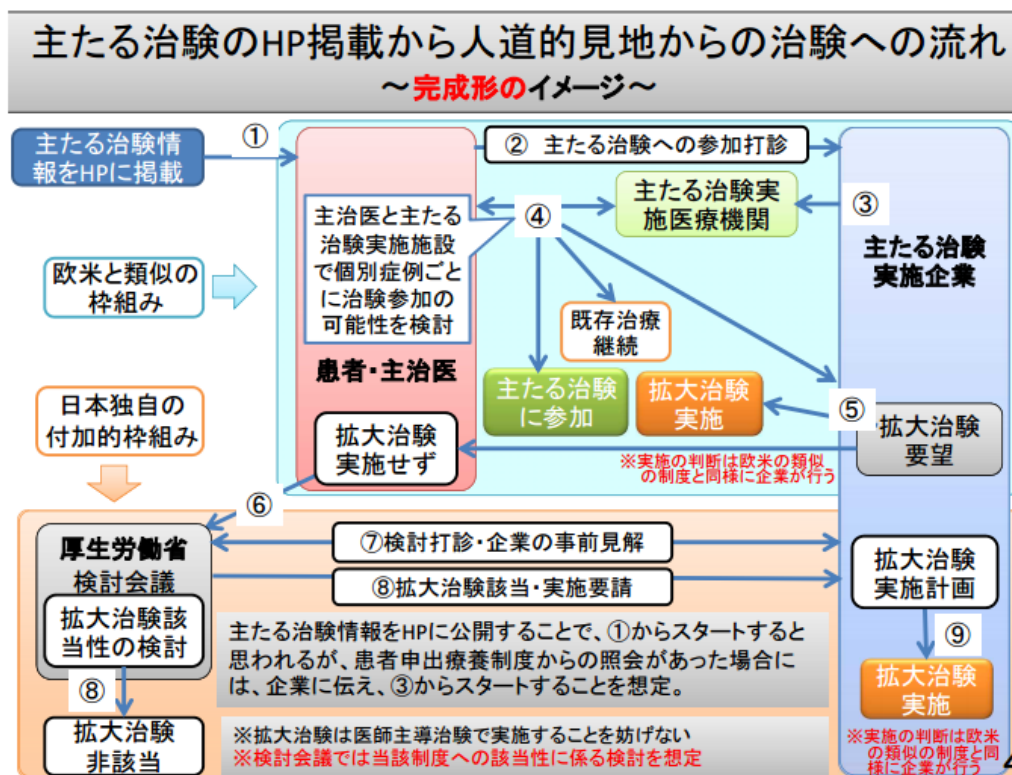


Figure 13 Overview of Japan compassionate use program

Source: <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000097784.pdf>

4.2.4 日本の未承認品個人輸入制度

現在日本では、海外の未承認品は医師の個人輸入によって輸入され使用されている。以下に日本の個人輸入の要件についてまとめた。[55][56]

・未承認品輸入の要件

以下の目的に限り、未承認品を輸入することができる。本研究に関わる輸入目的は主に「2. 医師等が治療に用いるために輸入」である。

1. 個人使用のために輸入
2. 医師等が治療に用いるために輸入
3. 企業主体の臨床試験用に輸入
4. 医師又は歯科医師主体の臨床試験用に輸入
5. 試験研究・社内見本用に輸入
6. 社員訓練用に輸入
7. 展示会用に輸入
8. 輸出したものを輸入（再輸入）
9. 毒物・劇物又は医薬品の原料として輸入（自家消費）
10. 自宅以外の勤務先宛又は郵便局留めにした輸入

医師等が治療に用いる輸入の場合は、以下の条件を満たさなければならない。
[57]

- 治療上緊急性があり、
- 国内に代替品が流通していない場合であって、
- 輸入した医療従事者が自己の責任のもと、自己の患者の診断又は治療に供すること。

個人輸入の問題点

現在の個人輸入制度の大きな問題点は3つ挙げられる。

1. 個人輸入された未承認品の使用に関する安全性、有効性の情報を集められないこと
2. 未承認品がどのように製造されたか不明なため、品質の確保が難しいこと
3. 全ての手続き、未承認品の使用が個人輸入した医師個人の責任のもと行われるため、医師は大きな責任とリスクを背負うこと

4.3 考察

本論文の第2章でも述べているが、未承認品使用に関する問題・懸念に対し、欧米では以下のように対応している。これらの対応方法は、今後日本が新しい未承認品使用の制度設計を行っていくうえで参考すべきである。

A: 規制当局が未承認品使用を監視することが難しい

米国と欧米の拡大アクセスプログラム及びコンパッションート・ユース制度では未承認品を使用する前に規制当局の承認を必要とする。（米国医療機器 Emergency Use の場合は事後）それによって、規制当局はどの未承認品が使用されているか知ることができる。未承認品使用に関する申請・承認プロセスは未承認品使用を監視する上で必要である。

B: 患者を守るための安全性に関する情報が集められない

米国と欧米の規制では有害事象の報告を義務づけている。このプロセスによって、規制当局は未承認品に関する安全性情報を取得できる。既存の販売承認を得た製品の不具合事象を集めるプロセスを活用するなどして、我が国でも未承認品の使用に関する監視もする必要がある。

C: 未承認品の品質確保が難しい

米国拡大アクセスプログラムを申請するとき、医薬品の製造される製造所に関する記載も必要とする。(21 CFR 312.305)。もしも医師や会社が未承認品に関する品質問題に直面したときには、製造所にコンタクトすることできる。我

が国でも未承認品使用の際は、同様のトレーサビリティプロセスが必要である。また GMP 基準でのシステムを通じて、未承認品の品質を確保することが必要である。

D: 患者が未承認品の使用可能状況に関する詳細な情報を得ることが難しいコンパッショネート・ユースや拡大アクセスプログラムに参加することを希望している患者は、現在のどの未承認品が使用可能か知る必要がある。米国では、使用可能な未承認品に関する情報を、米国国立衛生研究所（U.S. National Institutes of Health: NIH）の臨床試験登録データベース ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) を通じて入手可能である。

しかしながら、当該データベースへの未承認品使用に関するデータ入力について厳格なルールがない。

E: 誰が未承認品使用に関するコストを負担すべきか明確ではない

製薬会社など企業は患者に対して未承認品使用に関するコストを請求できる。しかし、いくつかのケースでは、企業は人道的な見地から寄付する必要がある。他方、フランスでは国が未承認品のコストを負担する。企業が無償で未承認品を提供したとしても、彼らがベネフィットを享受できるルールが必要である。

4.3.1 各利害関係者のリスク・ベネフィットについて

未承認品使用の一番の恩恵を受けるのは患者である。未承認品使用のプロセスにおいて、患者、未承認品を提供する企業（製薬会社・医療機器会社）、そして規制当局、この3つの利害関係者が重要である。未承認品が安全かつ確実に患者の下へ届き、またこの未承認品提供のプロセスが、将来にわたって継続的に機能するためには、患者だけではなく、これら利害関係者のリスク・ベネフィットのバランスを考える必要がある。

①患者の立場

リスク：

安全性・有効性が十分に確認されていない未承認品を使用することにより、重

大な健康被害・副作用を受けるかもしれない。保険償還がない場合、未承認品を含めた治療のコストを患者が負担するため、患者の金銭的負担が大きい。

ベネフィット：

アクセスできなかった未承認品の医薬品や医療機器にアクセスできることは、患者にとって治療の選択肢が広がり、命が救われるかもしれない。

②企業の立場：

リスク：

企業にとっては未承認品の提供はリスクである。承認前のため、十分に安全性・有効性が確かめられていないケースもあり、予期しない有害事象や副作用により、当該製品の臨床試験や販売承認に影響を与えるかもしれない。また米国の拡大アクセスプログラムのように、コストを患者に負担することはルール上許されるかもしれないが、人道的使用という状況を考慮して、実質企業の無償提供のケースが多い。つまりは未承認品の製造コスト負担等は企業が負わなければならない。また企業が未承認品の提供を拒否すると、メディアや患者団体に批判を受けることになるなど、現状辛い立場に置かれるケースがある。[7]

ベネフィット：

現状ベネフィットを見つけることは難しいが、2 章で提言したように未承認品使用時のデータを積極的に承認審査プロセスで使用するにより、臨床試験の負担を軽くできるのでないか。

③ 規制当局の立場：

リスク：

リスクとしては、未承認品の使用を監視・コントロールしないと、予期しない有害事象や副作用が発生し、多くの国民に健康被害が出てしまう恐れがある。

ベネフィット：

患者のベネフィットと同様、生命の危険がある重篤な国民を救う可能性があることは規制当局にベネフィットといえる。

4.4 提言

2章及び3章で未承認品の使用により得られたデータの薬事への活用について述べているが、医薬品やTNF (Tumor Necrosis Factor) 阻害薬などの生物製剤に関しては、ランダム化比較試験のような実験的研究が比較的組みやすいため、未承認品使用によって得られた安全性に関するデータはあまり重要視されないかもしれない。他方、実験的研究が組みにくい、または症例数が少ない医療機器や再生医療の場合には、未承認品使用によって得られたデータを安全性、または有効性に確認するデータとして積極的に活用されるべきである。

また、2章及び3章の結果、考察を踏まえ、今までどの国でも承認されていないようなリスクの高い未承認品使用を想定し、新しい未承認品使用制度を設計するにあたり以下を考慮に入れた未承認品使用制度の設計が必要である。

- 規制当局への届出・承認制にし、未承認品使用状況を監視するプロセスを構築
- 患者を守るため、承認後と同等の有害事象報告プロセスを構築
- 未承認品が承認品と同等の品質であることを保証するルール作り（GMP 基準）
- ホームページ等のメディアを利用し、利用可能な未承認品や未承認品使用申請状況の情報を患者に提供
- 透明性のある費用負担プロセス（保険外併用療養、国による負担等）
- 実施中の臨床試験、治験を妨げないようにし、可能な限り未承認品使用データを薬事に活用
- 未承認品使用の安全性・有効性を確認する仕組み

また同時に、今後日本においては、新しい迅速承認制度である先駆け審査指定制度や、薬機法の再生医療条件付き承認などの充実により、より早く医薬品、医療機器が承認され、それらの製品が患者のもとに届くことができよう。患者が承認された製品を使用できることは、現在の皆保険制度の下では、患者の費用負担の減少につながる。本研究では、患者、規制当局、企業のリスク・ベネフィットのみならず、迅速承認制度や条件付き承認制度などの新しい承認制度とのリスク・ベネフィットバランスも考慮した未承認品使用の制度構築を提言する。

4.5 本研究の今後の展開

今後日本では患者申出療養制度、人道的見地からの治験が導入されようとしている。本研究の今後の展開として、これらの制度運用開始後、制度の利点や問題点を評価する必要がある。また本研究では主に米国、欧州、日本における未承認品使用の制度を調査したが、今後は他の国々の同様の制度について調査が必要である。また、未承認品の迅速な承認を目的とする米国 FDA の Breakthrough Therapy Designation[58]、欧州 EMA の Adaptive Pathways[59][60]、日本の先駆け審査指定制度[61]と、今回研究した未承認品の使用に関する制度との関連性やリスク・ベネフィットについても研究が必要である。また、保険収載に関する制度についてもより深い研究が必要である。

参考文献

- [1] 厚生労働省. 医薬品等の個人輸入についての注意 n.d.
<http://www.mhlw.go.jp/topics/0104/dl/tp0401-1c.pdf> (accessed January 17, 2016).
- [2] U.S. Food and Drug Administration - Expanded Access (Compassionate Use) n.d.
<http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ExpandedAccessCompassionateUse/ucm20080392.htm> (accessed May 25, 2015).
- [3] U.S. Food and Drug Administration. FDA Expanded Access n.d.
<http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ExpandedAccessCompassionateUse/default.htm> (accessed January 17, 2016).
- [4] European Medicines Agency - Compassionate use n.d.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000293.jsp&mid=WC0b01ac058007e691 (accessed May 25, 2015).
- [5] 厚生労働省. 患者申出療養の創設（平成27年9月30日中医協資料） n.d.
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000098763.pdf> (accessed January 10, 2016).
- [6] 厚生労働省. 人道的見地からの治験参加の骨子（案） n.d.
<http://search.e-gov.go.jp/servlet/PcmFileDownload?seqNo=0000134297> (accessed January 7, 2016).
- [7] McCaul M. Expanding Access to 21st Century Cures: Reforming Compassionate Use 2014.
[http://mccaul.house.gov/sites/mccaul.house.gov/files/Expanding Access to 21st Century Cures.pdf](http://mccaul.house.gov/sites/mccaul.house.gov/files/Expanding%20Access%20to%2021st%20Century%20Cures.pdf) (accessed May 25, 2015).
- [8] Tsuyuki K, Yano K, Watanabe N, Aruga A, Yamato M. Compassionate use of drugs and medical devices in the United States, the European Union and Japan. *Regen Ther* 2015;In press.
doi:10.1016/j.reth.2015.11.002.
- [9] Darrow JJ, Sarpatwari A, Avorn J, Kesselheim AS. Practical , Legal , and Ethical Issues in Expanded Access to Investigational Drugs. *N Engl J Med* 2015;372:279–86.
- [10] U.S. Food and Drug Administration. Expanded Access and Expedited Approval of New Therapies Related to HIV/AIDS n.d.
<http://www.fda.gov/ForPatients/Illness/HIVAIDS/Treatment/ucm134331.htm> (accessed January 7, 2016).
- [11] U.S. Food and Drug Administration. 21CFR312.305 n.d.
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=312.305> (accessed

December 1, 2016).

- [12] U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Expanded Access to Investigational Drugs for Treatment Use. 2013.
- [13] U.S. Food and Drug Administration. IDE Memorandum #D96-1 “Continued Access to Investigational Devices During PMA Preparation and Review.” 1995.
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080260.htm> (accessed December 25, 2015).
- [14] Article 83 of Regulation (EC) No 726/2004 2014.
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_en.pdf (accessed September 1, 2015).
- [15] European Medicines Agency. Questions and answers on the compassionate use of medicines in the European Union. 2010.
- [16] DIRECTIVE 2001 / 83 / EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL 2001.
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons/dir2001_83_cons_20081230_en.pdf.
- [17] U.S. Food and Drug Administration n.d. www.fda.gov/ (accessed May 25, 2015).
- [18] European Medicines Agency n.d. <http://www.ema.europa.eu/ema/> (accessed May 25, 2015).
- [19] The French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ansm) n.d.
<http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Information-in-English> (accessed May 25, 2015).
- [20] The Federal Institute for Drugs and Medical Devices (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) - Germany n.d. http://www.bfarm.de/EN/Home/home_node.html (accessed May 26, 2015).
- [21] BfArM - “Compassionate Use” Programs n.d.
http://www.bfarm.de/EN/Drugs/licensing/clinicalTrials/compUse/_node.html (accessed November 1, 2014).
- [22] The Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) n.d.
<https://www.gov.uk/government/news/welcome-to-our-new-mhra-website> (accessed September 1, 2015).
- [23] Whitfield K, Huemer K-H, Winter D, Thirstrup S, Libersa C, Barraud B, et al. Compassionate use of interventions: results of a European Clinical Research Infrastructures Network (ECRIN) survey of ten European countries. *Trials* 2010;11:104. doi:10.1186/1745-6215-11-104.

- [24] ClinicalTrials.gov - A service of the U.S. National Institutes of Health n.d.
<https://clinicaltrials.gov/> (accessed May 25, 2015).
- [25] Notice to applicants for Temporary Authorisation for Use (ATU). Ansm 2015.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cadfbcf9594614d59c8915670853a28b.pdf (accessed September 25, 2015).
- [26] Ordinance on the placing on the market of unauthorised medicinal products for compassionate use (Ordinance on Medicinal Products for Compassionate Use – AMHV) 2010.
http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/M/Medicinal_Products_for_Compassionate_Use_14_07_2010.pdf.
- [27] MHRA. The supply of unlicensed medicinal products (“ specials ”) 2014.
<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>.
- [28] 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 n.d.
http://law.e-gov.go.jp/cgi-bin/idxselect.cgi?IDX_OPT=1&H_NAME=%96%F2%8E%96%96%40&H_NAME_YOMI=%82%A0&H_NO_GENGO=H&H_NO_YEAR=&H_NO_TYPE=2&H_NO_NO=&H_FILE_NAME=S35HO145&H_RYAKU=1&H_CTG=1&H_YOMI_GUN=1&H_CTG_GUN=1.
- [29] Holbein MEB, Berglund JP, Weatherwax K, Gerber DE, Adamo JE. Access to Investigational Drugs: FDA Expanded Access Programs or “Right-to-Try” Legislation? Clin Transl Sci 2015;0:n/a – n/a. doi:10.1111/cts.12255.
- [30] Gaffney A. “Right to Try” Legislation Tracker. Regul Focus 2015.
<http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/Right-to-Try/> (accessed May 24, 2015).
- [31] 21 U.S. Code § 360j - General provisions respecting control of devices intended for human use n.d. <https://www.law.cornell.edu/uscode/text/21/360j> (accessed December 25, 2016).
- [32] U.S. Food and Drug Administration. Custom Device Exemption Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff Public Comment 2014.
<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM415799.pdf>.
- [33] Keith E, Caster L. Custom Device Exemption n.d.
<http://www.fda.gov/downloads/Training/CDRHLearn/UCM418838.pdf>.
- [34] Hotta T. 日本版コンペンディア制度の 構築を目指して 2012.
http://atdd-frm.umin.jp/20121116/Slide/1-4_Hotta20121116.pdf.

- [35] Centers for Medicare & Medicaid Services. Medicare Benefit Policy Manual-Chapter 15 – Covered Medical and Other Health Services (Rev. 216, 12-22-15) n.d.
<https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Guidance/Manuals/downloads/bp102c15.pdf>
(accessed October 10, 2016).
- [36] Truven Health Analytics. Truven Health Micromedex Solutions n.d. <http://micromedex.com/>
(accessed January 18, 2016).
- [37] Gottron F. The Project BioShield Act: Issues for the 113th Congress 2014.
<https://www.fas.org/sgp/crs/terror/R43607.pdf>.
- [38] エボラ出血熱、未承認薬の使用を許容. m3.com 2014.
<https://www.m3.com/open/iryoiShin/article/263564/>.
- [39] 厚生労働省. エボラ出血熱に使用することが検討されている主な未承認の治療薬・ワクチン n.d.
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000063137.pdf>.
- [40] CHMP. Assessment Report for ChondroCelect - EMEA/724428/2009 2009:24.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000878/WC500026035.pdf (accessed May 25, 2015).
- [41] U S Food and Drug Administration. Summary of Safety and Effectiveness Data - Relay Thoracic Stent-Graft with Plus Delivery System 2012:94.
http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/P110038b.pdf (accessed September 1, 2015).
- [42] U S Food and Drug Administration. Summary of Safety and Effectiveness Data-Syncardia temporary CardioWest™ Total Artificial Heart (TAH-t) 2004:8.
http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf3/P030011b.pdf (accessed September 1, 2015).
- [43] U S Food and Drug Administration. Summary of Safety and Probable Benefit - Berlin Heart EXCOR® Pediatric Ventricular Assist Device (VAD) 2011:8, 26.
http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/H100004b.pdf (accessed September 1, 2015).
- [44] Crown WH. The Ongoing Debate about the Merits of RCTs versus Observational Studies. ISPOR Connect 2014;20:5.
http://www.ispor.org/news/articles/March-April2014/IC_Vol20_Issue2_Presidents_Message.pdf
.
- [45] Dahabreh IJ, Kent DM. Can the learning health care system be educated with observational data? JAMA 2014;312:129–30. doi:10.1001/jama.2014.4364.
- [46] COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE(CHMP). Guideline on

- Compassionate Use of Medicinal Products Pursuant to Article 83 of regulation (EC) No.726/2004 2007.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004075.pdf (accessed May 25, 2015).
- [47] ansm. list of France Nominative ATU program n.d.
[http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/(offset)/3) (accessed October 10, 2016).
- [48] Silverman E. The FDA Says It's More Compassionate Than You Think. Wall Str J 2014.
<http://blogs.wsj.com/corporate-intelligence/2014/05/05/the-fda-says-its-more-compassionate-than-you-think/> (accessed January 20, 2016).
- [49] U.S. Food and Drug Administration. Expanded Access: Information for Patients n.d.
<http://www.fda.gov/ForPatients/Other/ExpandedAccess/ucm20041768.htm> (accessed January 17, 2016).
- [50] 先進医療の概要について. 厚生労働省 n.d.
http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iryokuhoken/sensiniryo/index.html.
- [51] 厚生労働省. 先進医療制度の概要-先進医療A・B n.d.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000021723-att/2r9852000002177h.pdf> (accessed January 18, 2016).
- [52] 先進医療を実施している医療機関の一覧 n.d.
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryo/kan02.html> (accessed December 31, 2015).
- [53] 文部科学省, 厚生労働省. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 2014.
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/0000069410.pdf>.
- [54] 患者申出療養制度に関する意見書 n.d.
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000096904.pdf> (accessed January 7, 2015).
- [55] 関東信越厚生局. 医薬品等の個人輸入について n.d.
<http://kouseikyoku.mhlw.go.jp/kantoshinetsu/gyomu/gyomu/yakkanshomei/index.html>.
- [56] 未承認医療機器の個人輸入制度 n.d. <https://jomdd.com/2015/11/1179.html> (accessed January 6, 2015).

- [57] 厚生労働省医薬・生活衛生局長. 医薬品等及び毒劇物輸入監視協力方依頼について n.d.
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000066090.pdf>.
- [58] U.S. Food and Drug Administration. Breakthrough Therapy n.d.
<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FDASIA/ucm329491.htm> (accessed January 18, 2016).
- [59] European Medicines Agency. Adaptive pathways n.d.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000601.jsp (accessed January 19, 2016).
- [60] RAPS. Six Drugs Selected to Advance in EMA's Adaptive Pathways Pilot Program n.d.
<http://www.raps.org/Regulatory-Focus/News/2015/01/13/21067/Six-Drugs-Selected-to-Advance-in-EMAs-Adaptive-Pathways-Pilot-Program/> (accessed January 20, 2016).
- [61] 厚生労働省. 先駆け審査指定制度について n.d.
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/topics/tp150514-01.html
(accessed January 18, 2016).

謝辞

本研究を計画、実施するにあたり多大なご指導とご教授を賜りました東京女子医科大学教授の大和雅之先生に心から感謝申し上げます。大和先生には、実りある研究生生活を送ることができる研究テーマを設定していただき、ディスカッションでは沢山のご助言をいただきました。

また研究指導・ゼミの中で、医療業界、特に再生医療業界における問題点や、これらの新しい技術、展望に関する数々の貴重なお話を賜ることができました。重ねて御礼申し上げます。

本論文をまとめるにあたり、主査としてご指導賜りましたと東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院 共同先端生命医科学専攻教授の有賀淳先生、副査としてご指導賜りました東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院 共同先端生命医科学専攻教授の武岡真司先生に深く感謝申し上げます。有賀先生には日頃から励ましのお言葉とアドバイスいただきました。武岡先生には、研究指導・論文指導の中で沢山のアドバイスをいただきました。

共同先端生命医科学専攻教授、専攻長の梅津光生先生には、日ごろから励ましのお言葉をいただきました。深く感謝申し上げます。

早稲田大学特命教授の笠貫宏先生、池田康夫先生、早稲田大学教授の伊関洋先生、岩崎清隆先生、東京女子医科大学教授正宗賢先生には、研究指導の中で貴重なご意見をいただきました。深く感謝申し上げます。

東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院の軽部裕代先生には、研究に関するアドバイス、サポートをいただきました。深く感謝申し上げます。

東京女子医科大学先端生命医科学研究所 非常勤講師の矢野一男先生と渡辺夏巳先生には、大和 RS 研（レギュラトリー・サイエンス）ゼミの中でたくさんのご意見・アドバイスをいただきました。深く感謝申し上げます。

また、井川太介氏、岩石千枝氏、城倉洋二氏にもゼミの中でたくさんのご意見・アドバイスをいただきました。深く感謝申し上げます。また、ゼミのサポートをしてくださった、東京女子医科大学の藤山亜希子様に感謝申し上げます。

東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院共同先端生命医科学専攻同期で、3年間一緒に学びました、秋山省一氏、大城千鶴氏、大津良司氏、小野村章氏、北奈央子氏、小久保明氏、島津昭彦氏、反町和子氏、高瀬守氏、中山慶一氏、濱畑長友氏にもお礼申し上げます。

最後に、会社員生活と大学院の研究生生活の両立を応援、サポートしてくれた妻の尚子と息子の才に感謝します。

研究業績

種 類 別	題名、発表・発行掲載誌名、発表・発行年月、連名者（申請者含む）
○論文	Compassionate Use for Drug and Medical Device in the United States, the European Union and Japan, Regenerative Therapy (in press) <u>Kenichiro Tsuyuki</u> , Kazuo Yano, Natsumi Watanabe, Atsushi Aruga, Masayuki Yamato
論文	The regulation of allogeneic human cells and tissue products as biomaterials., Biomaterials., 34(13), p3165-73, 2013 Kazuo Yano, <u>Kenichiro Tsuyuki</u> , Natsumi Watanabe, Hiroshi Kasanuki, Masayuki Yamato
論文	Re-examination of regulatory opinions in Europe: possible contribution for the approval of the first gene therapy product Glybera, Molecular Therapy — Methods & Clinical Development 2, (66), 2015 Natsumi Watanabe, Kazuo Yano, <u>Kenichiro Tsuyuki</u> , Teruo Okano, Masayuki Yamato
論文	Regulatory approval for autologous human cells and tissue products in the United States, the European Union, and Japan, Regenerative Therapy 1 p45-56, 2015 Kazuo Yano, Natsumi Watanabe, <u>Kenichiro Tsuyuki</u> , Taisuke Ikawa, Hiroshi Kasanuki, Masayuki Yamato
総説	"再生医療の現状と課題", 日本医師会雑誌 2013/07 矢野一男、 <u>露木健一郎</u> 、渡辺夏巳、大和雅之
講演	第 6 回レギュラトリーサイエンス研究会 2013/10 <u>露木健一郎</u> 、矢野一男、渡辺夏巳、井川太介、大和雅之
講演	第 7 回レギュラトリーサイエンス研究会 2014/3 井川太介、矢野一男、渡辺夏巳、 <u>露木健一郎</u> 、大和雅之
講演	第 8 回レギュラトリーサイエンス研究会 2014/9 井川太介、矢野一男、渡辺夏巳、 <u>露木健一郎</u> 、大和雅之
講演	第 9 回レギュラトリーサイエンス研究会 2015/2 井川太介、矢野一男、渡辺夏巳、 <u>露木健一郎</u> 、大和雅之
講演	第 14 回日本再生医療学会総会 2015/3 井川太介、矢野一男、渡辺夏巳、 <u>露木健一郎</u> 、大和雅之
講演	第 5 回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 2015/9 城倉洋二、矢野一男、渡辺夏巳、 <u>露木健一郎</u> 、井川太介、岩石千枝、大和雅之

(主査) 早稲田大学客員教授・東京女子医科大学教授 2016.1.30
博士(医学)(東京女子医科大学)

有賀 淳

早稲田大学客員教授、東京女子医科大学教授
博士(理学)(東京大学)

大和田 2

早稲田大学教授
工学博士(早稲田大学)

2016 年 1 月 30 日

2016.1.30

武岡 真司